



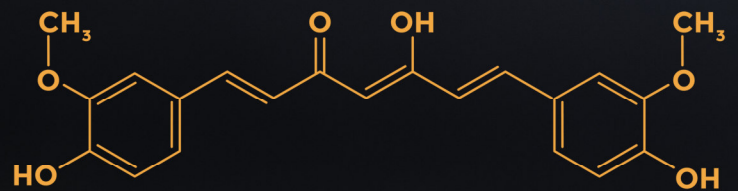
Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen

Stellungnahme zur Einstufung von Produkten, die Curcumin
mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten (02/2020)

CURCUMIN



Thematischer Überblick

Curcumin, ein sekundärer Pflanzenstoff, ist das Hauptcurcuminoid aus verschiedenen Gelbwurzwäxchen wie z. B. aus *Curcuma longa*. Neben der Verwendung als traditionelles Arzneimittel wird Curcumin als Gewürz oder als Lebensmittelzusatzstoff genutzt. Darüber hinaus wird es als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) auf den Markt gebracht. Curcumin ist in seiner nativen Form jedoch schlecht wasserlöslich und weist eine geringe Resorption auf. Von verschiedenen Firmen werden daher Curcumin-Zubereitungen angeboten, die eine wesentlich verbesserte und meist vielfach erhöhte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu nativem Curcumin ausloben. Bei dem Ziel die Bioverfügbarkeit zu verbessern kommen unterschiedlichste, zum Teil technologische, Verfahren zum Einsatz.

Die Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen hat daher wissenschaftliche Informationen zu Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit zusammengetragen, insbesondere die Pharmakologie und Toxikologie solcher Produkte bewertet und auf dieser Grundlage eine Empfehlung erstellt, wie solche Zubereitungen einzustufen sind.

Die Gemeinsame Expertenkommission besteht u. a. aus anerkannten, behördenexternen Wissenschaftlern, die in ihren Entscheidungen unabhängig sind. Die Geschäftsstelle wird gemeinsam vom BVL und BfArM geleitet.

Kontakt

Geschäftsstelle der Gemeinsamen Expertenkommission:

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Referat 111

Mauerstraße 39-42

10117 Berlin

E-Mail: expertenkommission@bvl.bund.de

Postverkehr bitte nur an das BVL

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM)

Validierung

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

E-Mail: expertenkommission@bfarm.de

Weitere Informationen zur Gemeinsamen Expertenkommission im Internet:

www.bvl.bund.de/expertenkommission

www.bfarm.de/expertenkommission

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Zusammenfassung der Stellungnahme	7
2 Gegenstand der Stellungnahme	9
2.1 Charakterisierung von Curcumin	10
2.1.1 Gewinnung, Verwendung und Verzehr.....	10
2.1.2 Bioverfügbarkeit und Metabolismus	12
2.1.3 Verfahren zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden	13
2.2 Pharmakokinetische Studien	14
2.2.1 Studien mit herkömmlichen Curcumin	14
2.2.2 Studien mit Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit	15
2.3 Pharmakologische Wirkungen.....	16
2.3.1 Antioxidative Wirkung.....	17
2.3.2 Antiinflammatorische Wirkung.....	17
2.3.3 Tumorpräventive Wirkung	17
2.4 Therapeutische Wirksamkeit	17
2.5 Toxikologie.....	19
2.5.1 Toxikologie des Curcumins	19
2.5.2 Toxikologie des Curcumins mit verbesserter Bioverfügbarkeit	20
3 Ergebnis und Diskussion	22
3.1 Einstufung als Arzneimittel	22
3.2 Einstufung als neuartige Lebensmittel.....	23
3.3 Einstufung als Lebensmittel.....	25
4 Empfehlung	26
5 Referenzen	27
Anhang.....	I
Referenzen zum Anhang.....	VII

Abkürzungsverzeichnis

ACF	Aberrant crypt foci
ADI	akzeptable tägliche Aufnahmemenge (<i>Acceptable daily intake</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANS	Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Lebensmitteln zugesetzte Nährstoffquellen der EFSA (engl.: <i>EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food</i>)
AP-1	Activator protein 1
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area under the curve</i>)
BDMC	Bisdemethoxycurcumin
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
CDK2	Cyclin-dependent kinase 2
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRF	Corticotropin releasing factor
CrO	Cross-over
CRP	C-reaktives Protein
CUR	Curcumin
DB	Doppel-Blind
DMC	Demethoxycurcumin
DNA	deoxyribonucleic acid
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (engl.: <i>European Food Safety Authority</i>)
EU	Europäische Union
FAO	Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (engl.: <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>)
HDL	High-density lipoprotein
HMPC	Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (engl.: <i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>)
IFN	Interferon
IL-12	Interleukin 12
IL-6	Interleukin 6
IND	Investigational New Drug

JECFA	Gemeinsame FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (engl.: <i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>)
k. w. A.	keine weiteren Angaben
LDL	Low-density lipoprotein
M	Stoffmengenkonzentration (Molarität) in mol/L
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NOAEL	<i>No observed adverse effect level</i>
NTP	National Toxicology Program (USA)
NSAID	<i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
PC	Placebo-kontrolliert
PEG	Polyethylenglycol
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
R	Randomisiert
sICAM	soluble intercellular adhesion molecule
SOD	Superoxid-Dismutase
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TNF	Tumornekrosefaktor
VO	Verordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organisation</i>)

1 Zusammenfassung der Stellungnahme

Curcuminoide sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die aus den Wurzelstöcken (Rhizomen) verschiedener *Curcuma*-Arten, wie z. B. *Curcuma longa* gewonnen werden. Hauptbestandteil der Curcuminoide ist das Curcumin. Neben der Verwendung als Farbstoff in Lebensmitteln, werden Curcuminoide bzw. Curcuminoid-haltige Extrakte auch in Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und zudem in traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln zur Linderung von Verdauungsstörungen verwendet. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (*European Food Safety Authority*, EFSA) hat im Rahmen der Bewertung von Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff E 100 eine akzeptable tägliche Aufnahmemenge (*acceptable daily intake*, ADI) von 3 mg/kg Körpergewicht abgeleitet. Die Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen hat geprüft, wie Erzeugnisse, die Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten und als NEM in Verkehr gebracht werden, einzustufen sind; chemisch modifiziertes Curcumin wird hierbei nicht berücksichtigt.

Den Curcuminoiden werden zahlreiche, die Gesundheit fördernde Eigenschaften zugeschrieben. Nach Einnahme werden Curcuminoide allerdings schlecht resorbiert und es ist fraglich, ob mögliche Zielstrukturen im Körper erreicht werden. Daher werden zunehmend Produkte auf den Markt gebracht, die Curcuminoide „mit verbesserter Bioverfügbarkeit“ enthalten. Zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit werden Verfahren angewendet, die die Stabilität der Curcuminoide sowie deren Löslichkeit erhöhen, z. B. durch Zugabe von Piperin, Mizellierung, Komplexbildung mit Cyclodextrin oder liposomale Formulierungen. Auch nanotechnologische Verfahren werden angewendet.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand gibt es Belege dafür, dass mit verschiedenen dieser Verfahren tatsächlich eine höhere systemische Verfügbarkeit von Curcuminoiden bzw. deren Stoffwechselprodukten erzielt werden kann.

Curcuminhaltige Produkte können grundsätzlich als Lebens- oder Arzneimittel klassifiziert werden. Eine Einstufung von *Curcuma*-Zubereitungen als traditionelles pflanzliches Arzneimittel ist möglich, sofern ein Bezug des Produktes zu bestimmten Erkrankungen und deren Heilung, Linderung und Prävention entsprechend der in 2018 aktualisierten Monographie des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel (*Committee on Herbal Products*, HMPC) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) hergestellt wird und die Kriterien der Monographie erfüllt sind. Dazu gehören neben den Anforderungen an die Qualität u. a. auch die Einhaltung einer empfohlenen geschätzten maximalen Tagesdosis von 125 mg Curcumin (entsprechend 2,1 mg/kg Körpergewicht bei einer 60 kg schweren Person). Für eine Einstufung als nicht-traditionelles Arzneimittel wären Nachweise über Wirksamkeit und Sicherheit zu erbringen; zurzeit liegen jedoch keine ausreichenden klinischen Belege dafür vor, dass es durch Einnahme der neuen Zubereitungen zu einer über die normale verdauungsfördernde physiologische Wirkung hinausgehende pharmakologischen Wirkung an Zielstrukturen kommen kann. Obwohl es eine große Zahl klinischer Studien gibt, weisen diese entweder signifikante Mängel im Studiendesign auf, wurden vorzeitig abgebrochen oder führten als Pilot-Studien bisher zu keinen belastbaren Ergebnissen. Eine Einstufung Curcumin-haltiger Erzeugnisse als Funktionsarzneimittel wird daher als nicht sinnvoll erachtet.

Bei der Einstufung von Curcumin-haltigen Zubereitungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit als Lebensmittel ist zunächst zu klären, ob sie als neuartige Lebensmittel nach der Verordnung (EU) 2015/2283¹ aufzufassen sind und folglich vor der Vermarktung ein Genehmigungsverfahren

¹ Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. November 2015 über neuartige Lebensmittel, zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 1852/2001 der Kommission (ABl. L 327 S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) Nr. 2019/1381 vom 20.06.2019 (ABl. L 231 S. 1) geändert worden ist.

durchlaufen müssen. Aufgrund der Heterogenität der spezifischen Herstellungsverfahren sollte nach Ansicht der Expertenkommission die Zuordnung entsprechender Produkte gemäß VO (EU) 2015/2283¹ im Einzelfall geprüft werden.

Für die toxikologische Bewertung ist zu beachten, dass der ADI für herkömmliches Curcumin nicht ohne weitere Studiendaten auf Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit übertragen werden kann, da davon ausgegangen werden muss, dass die für die toxischen Wirkungen verantwortliche systemische Exposition gegenüber der Substanz selbst oder aber gegenüber relevanten Metaboliten bei Aufnahme von Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit deutlich erhöht sein könnte. Die systemische Verfügbarkeit der Muttersubstanz bzw. der Konjugat-Metaboliten kann dabei außerdem in Abhängigkeit von der jeweiligen Formulierung deutlich schwanken, was somit auch zu deutlichen Unterschieden hinsichtlich der toxischen Potenz der verschiedenen Zubereitungen führen könnte. Gleichwohl sollte der ADI nicht überschritten werden. Aus diesem Grund erscheint bei der Bewertung der Sicherheit derartiger Curcumin-haltiger Erzeugnisse eine Einzelfallbetrachtung erforderlich.

2 Gegenstand der Stellungnahme

Curcumin und die strukturanalogen Verbindungen Demethoxycurcumin (DMC) und Bisdemethoxycurcumin (BDMC), oft als Curcuminoide zusammengefasst, sind sekundäre Inhaltsstoffe des Rhizoms (Wurzelstock) verschiedener *Curcuma*-Arten. Das Rhizom (zumeist gemahlen) wird als traditionelles Arzneimittel und Gewürz verwendet. Die isolierten Curcuminoide finden aber auch als Lebensmittelzusatzstoff (E 100 „Kurkumin“) oder als Zutat mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung in Lebensmitteln Verwendung. Den Curcuminoiden werden eine Reihe gesundheitsfördernder Wirkungen zugeschrieben. Nach oraler Aufnahme haben natives Curcumin und dessen Strukturanaloga allerdings eine schlechte systemische Bioverfügbarkeit. Daher werden derzeit zunehmend Produkte auf den Markt gebracht, die Curcumin bzw. Curcuminoide mit verbesserter Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme enthalten.

In der Literatur wird über verschiedene technologische Verfahren berichtet, welche die Bioverfügbarkeit von Curcumin bzw. der Curcuminoide erhöhen sollen. Neben Formulierungshilfsstoffen kommen auch unterschiedliche Extraktions- sowie Mikronisierungsverfahren des nativen Pulvers, sowohl einzeln als auch in Kombination, zum Einsatz. Mit diesen Verfahren sollen eine verbesserte Aufnahme über das Darmepithel und eine verbesserte systemische Absorption der Curcuminoide erzielt sowie deren Stabilität erhöht werden. Verschiedene Produkte werden mit einer um ein Vielfaches erhöhten Bioverfügbarkeit gegenüber nativem Curcumin bzw. nativen Curcuminoiden ausgelobt.

Ausgenommen von der weiteren Betrachtung sind chemisch modifizierte Curcumin-Derivate, wie z. B. PEGyliertes (mit Polyethylenglycol funktionalisiertes) Curcumin, da diese eine andere Substanz bzw. einen neuen Wirkstoff darstellen.

Vor diesem Hintergrund ist zu prüfen, wie diese Produkte mit ausgelobter verbesserter Bioverfügbarkeit rechtlich zu bewerten sind. Hierbei soll unter Berücksichtigung üblicher Curcumin- bzw. Curcuminoid-Verzehrmengen insbesondere festgestellt werden, ob für Produkte mit einer verbesserten Bioverfügbarkeit wissenschaftliche Nachweise einer pharmakologischen Wirkung im Sinne der rechtlichen Regelungen vorliegen. Falls dies der Fall ist, muss festgestellt werden, ab welcher Tagesdosierung eine solche pharmakologische Wirkung eintritt. Ab solch einer Dosierung wären entsprechende Produkte nicht mehr als Lebensmittel, also auch nicht als NEM, einzustufen.

Sofern diese Produkte nicht als Arzneimittel einzustufen sind, unterfallen sie den weiteren Regelungen des Lebensmittelrechts. Zu prüfen wäre folglich, ob es sich bei Curcumin-Produkten mit verbesserter Bioverfügbarkeit, die nach dem 15. Mai 1997 in nennenswertem Umfang in den Verkehr gebracht wurden, um neuartige Lebensmittel nach der VO (EU) 2015/2283¹ handelt, welche einem Genehmigungsverfahren unterliegen. Handelt es sich nicht um neuartige Lebensmittel, wäre im Einzelfall zu prüfen, ob diese Zubereitungen den Anforderungen des Artikels 14 der VO (EG) Nr. 178/2002² entsprechen.

² Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit (ABl. L 031 S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1243 vom 20.06.2019 (ABl. L198 S. 241) geändert worden ist.

2.1 Charakterisierung von Curcumin

2.1.1 Gewinnung, Verwendung und Verzehr

Curcuminoiden stellen sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe dar, die in Rhizomen verschiedener Gelbwurz-Arten wie z. B. *Curcuma longa* L. (syn. *C. domestica* Valetton) und *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (Javanische Gelbwurz) gebildet werden. Traditionell verwendet wird das Rhizom, insbesondere im indischen Raum, feingemahlen als *Curcuma*-Gewürz (auch „Kurkuma“). Neben Curcumin werden in geringeren Mengen DMC und BDMC gebildet; die Stoffklasse wird als Curcuminoiden bezeichnet. Curcuminoiden sind Polyphenole, welche eine Diarylheptanoid-Struktur aufweisen. Sie unterscheiden sich einzig in der Anzahl ihrer Methoxygruppen (Abbildung 1) [1]. Neben den Curcuminoiden enthalten Gelbwurz-Arten 3–5 % ätherisches Öl (u. a. α - und β -Tumeron, Curcumol und Zingiberen).

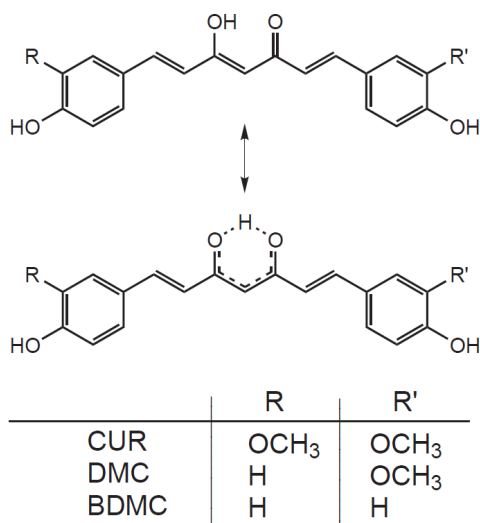


Abbildung 1. Strukturformeln der Curcuminoiden Curcumin (CUR), Demethoxycurcumin (DMC) und Bisdemethoxycurcumin (BDMC), Abbildung aus [2].

In einigen Arbeiten, die in dieser Stellungnahme aufgeführt sind, wird die Bezeichnung „Curcumin“ nicht eindeutig verwendet: Terminologisch korrekt wäre damit Curcumin als Reinsubstanz, d. h. (*E, E*)-1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion, zu bezeichnen. Teilweise werden aber auch der Gesamtextrakt, die pulverisierte Droge oder die (isolierte) Fraktion der Gesamt-Curcuminoiden als „Curcumin“ bezeichnet. Zudem fehlt in einigen Publikationen eine Erläuterung, ob nun Droge, Extrakt, Reinstoff oder ein Gemisch der Curcuminoiden gemeint ist. Daher wird in dieser Stellungnahme explizit darauf hingewiesen, wenn Studien belegbar mit reinem Curcumin (> 98 % Curcumin) durchgeführt wurden. Sofern in einer Arbeit keine genaue Angabe über den Reinheitsgrad des verwendeten Stoffes zu finden ist oder es sich um eine Mischung aus Curcumin, DMC und BDMC handelt, wird die Zusammensetzung erläutert, sofern die zitierten Untersuchungen Informationen dazu enthalten.

Das Rhizom enthält zwischen 3 und 5 % Curcuminoiden (einschließlich Curcumin), welche für die gelb-orange Farbe verantwortlich sind und je nach Herkunft und/oder Kulturvarietät der Stammpflanze in wechselnden Verhältnissen vorliegen [1]. Gemäß Ahmed und Gilani besteht die sogenannte Curcuminoid-Mischung aus 3–5 % BDMC, 15–20 % DMC und 75–80 % Curcumin [3]. Andere Autoren

schätzen den Curcumin-Gehalt innerhalb der Curcuminoiden höher ein und sehen ihn bei 90 % [4] bzw. 94 % [5]. Neben der Gewinnung aus dem Gelbwurz-Rhizom kann Curcumin auch auf synthetischem Weg, z. B. aus Vanillin, gewonnen werden [6].

Curcuminoiden sind in Lebensmittelzutaten zur Geschmacksverbesserung enthalten, z. B. in *Curcuma*-Extrakten oder Gewürzmischungen [7] in Curry-Gerichten. Außerdem ist ein Extrakt aus gemahlenem Rhizom von *Curcuma longa* nach der VO (EG) Nr. 1333/2008³ als Lebensmittelzusatzstoff E 100 („Kurkumin“) zum Färben von Lebensmitteln zugelassen, sofern es den in der VO (EU) Nr. 231/2012⁴ genannten Spezifikationen (mindestens 90 % Curcuminoiden) entspricht. Die zulässigen Höchstmengen für die verschiedenen Lebensmittelkategorien können dem Anhang II der Verordnung entnommen werden. Demnach darf „Kurkumin“ z. B. in bestimmten NEM unter Berücksichtigung der Höchstmenge als Farbstoff (E 100) verwendet werden. Als färbendes Gewürz stellen *Curcuma*-Pulver und daraus hergestellte Extrakte keine technologischen Lebensmittelzusatzstoffe dar und tragen daher keine E-Nummer. Im Handel angebotene Currypulver stellen Mischungen unterschiedlicher Zusammensetzungen dar, die neben *Curcuma* andere Gewürze wie Pfeffer, Chili, Zimt, Muskat und Ingwer enthalten.

In NEM werden Curcuminoiden in Dragees oder Kapseln ohne Beimengungen von Gewürzen angeboten. Pro Kapsel oder Dragee sind in der Regel 20 bis 50 mg Curcuminoiden oder bis zu 1 g *Curcuma*-Extrakt (mit entsprechend anteilmäßig geringerem Curcuminoid-Gehalt) enthalten. Vereinzelt befinden sich auch Präparate auf dem Markt, deren Tagesdosierungen weit über dem für E 100 abgeleiteten ADI liegen (vgl. Kapitel 2.5.1). Allerdings kann dieser ADI für Curcumin-Präparate (bzw. Curcuminoiden) mit verbesserter Bioverfügbarkeit nur bedingt angewandt werden, da die Absorption erheblich verbessert werden kann und somit mehr Curcuminoiden systemisch zur Verfügung stehen, wenn auch üblicherweise in metabolisierter Form (siehe Kapitel 2.1.2 und 2.1.3).

Im Jahr 2014 führte die EFSA eine Schätzung der Aufnahme des Lebensmittelzusatzstoffes E 100 durch. Bei Berücksichtigung realer Verwendungsmengen von E 100 zeigte sich, dass die geschätzte Aufnahmemenge in den meisten betrachteten Szenarien unter dem ADI liegt. Nur für markentreue Verzehrer der Altersgruppe zwischen 1 und 10 Jahren ergab sich bei hoher Exposition in einigen Mitgliedsstaaten eine Aufnahmemenge, die über dem ADI lag [8].

In Indien sowie in anderen asiatischen Ländern wird *Curcuma* zumeist täglich verzehrt; auch in Deutschland sind Curry-Gerichte weit verbreitet. Für Indien wird eine tägliche Aufnahme von Curcumin aus *Curcuma*-Pulver bis zu 1,5 mg/kg Körpergewicht genannt (entsprechend 24–90 mg Curcumin pro Tag für eine 60 kg schwere Person). In einer anderen Publikation wird für Indien der Verzehr von täglich 2,0–2,5 g *Curcuma* (entsprechend 60–100 mg Curcumin pro Tag für eine 60 kg schwere Person) genannt [9, 10, 11]. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) schätzte die maximalen täglichen Aufnahmemengen an Curcumin über die Nahrung auf 1,4–3,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag (mg/kg KG/Tag) für Kleinkinder, 1,2–3,4 mg/kg KG/Tag für Kinder, 0,7–2,3 mg/kg KG/Tag für Jugendliche, 0,4–1,5 mg/kg KG/Tag für Erwachsene und 0,3–0,9 mg/kg KG/Tag für Senioren. Bei Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und Senioren trugen vor allem nicht-alkoholische Getränke und Feinbackwaren zur Aufnahme von Curcumin bei. Bei Kleinkindern waren es vor allem aromatisierte fermentierte Milchprodukte und Feinbackwaren [8].

³ Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Lebensmittelzusatzstoffe (Text von Bedeutung für den EWR) (ABl. L 354 S. 16), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2020/1419 der Kommission vom 07. Oktober 2020 (ABl. L 326 S. 11) geändert worden ist.

⁴ Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission vom 09. März 2012 mit Spezifikationen für die in den Anhängen II und III der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates aufgeführten Lebensmittelzusatzstoffe (Text von Bedeutung für den EWR) (ABl. L 83 S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2020/771 der Kommission vom 11. Juni 2020 (ABl. L 184 S. 25) geändert worden ist.

2.1.2 Bioverfügbarkeit und Metabolismus

Für die vorliegende Ausarbeitung wird mit Bioverfügbarkeit derjenige Anteil der aufgenommenen Substanz bezeichnet, der in den post-hepatischen systemischen Kreislauf gelangt [12]. Die Bioverfügbarkeit einer Substanz nach oraler Aufnahme hängt von ihrer Resorption und metabolischen Verwertung ab [13]. Wie weiter unten erörtert, müssen bei der Betrachtung der Bioverfügbarkeit die im Blutkreislauf nachweisbaren Curcuminoid-Konjugate mitberücksichtigt werden.

Curcuminoiden sind nahezu unlöslich in Wasser und werden nach oraler Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt ausgesprochen schlecht resorbiert. Bei Ratten wurden nach oraler Verabreichung (mittels Schlundsonde) einer extrem hohen Dosis von 1 g pro kg Körpergewicht Curcumin zu etwa 75 % unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Im Urin konnten lediglich sehr geringe Mengen Curcumin nachgewiesen werden [14]. Auch nach oraler Verabreichung von 500 mg Curcuminoiden (410 mg Curcumin, 80 mg DMC, 10 mg BDMC) an Probanden konnten nur niedrige Konzentrationen von Curcumin bzw. Curcumin-Konjugaten (Sulfate und Glucuronide) in Blut und Urin gemessen werden [15].

Curcuminoiden werden in der Leber und im Darm rasch metabolisiert. Curcumin wird im Rahmen des Phase I-Metabolismus an seinen vier Doppelbindungen der Heptatrienonkette sukzessive durch ein endogenes Reduktasen-System reduziert (Abbildung 2). Dabei stellen Tetrahydrocurcumin und Hexahydrocurcumin in den meisten Studien die Hauptmetaboliten dar, während Dihydrocurcumin und Octahydrocurcumin nur als Nebenprodukte vorkommen oder nicht gebildet werden. Die verantwortlichen Reduktasen sind in Leber- und Darmgeweben lokalisiert [16].

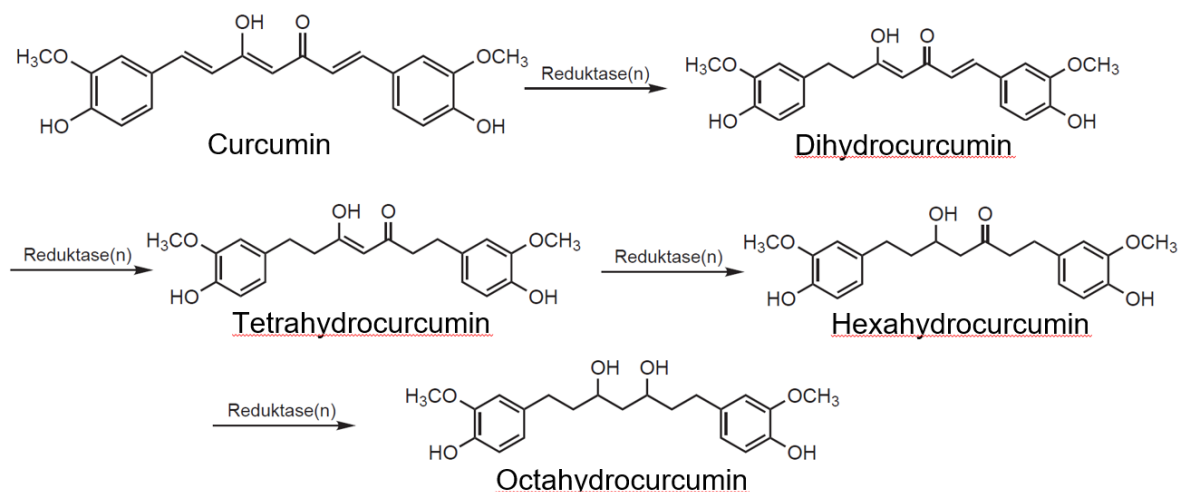


Abbildung 2. Reduktiver Phase I-Metabolismus von Curcumin (Abbildung abgeändert nach [2]).

Im Rahmen des Phase II-Metabolismus wird Curcumin weiter mittels UDP-Glucuronosyltransferasen bevorzugt glucuronidiert bzw. durch Sulfotransferasen sulfatiert (Abbildung 3). Nach oraler Applikation stellen die Glucuronide und Glucuronsäure/Sulfat-Konjugate der Curcuminoiden die Hauptmetaboliten im Plasma dar [16, 17, 18]. In einer Studie mit Ratten konnten sowohl Glucuronide als auch Sulfokonjugate im Plasma und in der Darmmucosa detektiert werden [19]. Konjugate mit Glutathion

können ebenfalls erwartet werden [20], spielen aber wohl eine eher untergeordnete Rolle. Für die Curcuminoide DMC und BDMC wird ein ähnlicher Metabolismus wie bei Curcumin angenommen [21].

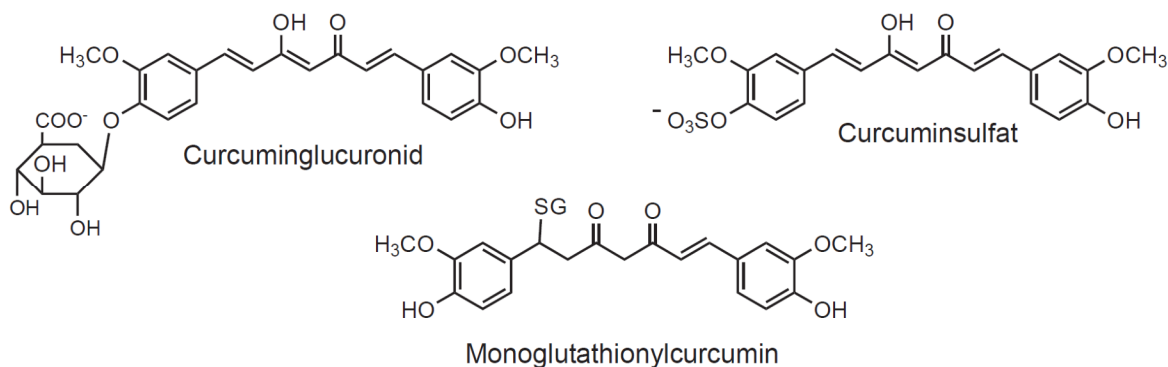


Abbildung 3. Curcumin-Metaboliten aus dem Phase II-Metabolismus. Neben den hier abgebildeten Mono-Metaboliten sind auch mehrfach metabolisierte Curcumine möglich (Glutathion: SG), Abbildung aus [2].

2.1.3 Verfahren zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden

Zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden werden verschiedene Strategien angewendet. Diese zielen zum einen auf eine Verminderung der Metabolisierungsrate (Biotransformation) und zum anderen auf eine Steigerung der intestinalen Aufnahme (Resorption). Im Folgenden soll ein Überblick der angewandten technologischen Verfahren gegeben werden.

- 1) Technologische Verfahren zur Erhöhung des resorptionsfähigen Anteils und der physikalisch-chemischen Stabilität

Ein Verfahren zur Erhöhung der Löslichkeit (als Voraussetzung für die Resorption) ist die Formulierung mit oberflächenaktiven Substanzen (Tenside, z. B. Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 20, Polysorbat 80), die aufgrund ihrer Zusammensetzung aus hydrophilen und lipophilen Komponenten gute Lösungsvermittler darstellen und so stabile Mikroemulsionen und nanoskalige Mizellen bilden können. Die Verwendung von Emulgatoren (meist Polysorbat 80 oder Lecithin) ist häufig beschrieben. Außerdem wird γ -Cyclodextrin als Trägerstoff eingesetzt.

Ein als „phytochemische Verabreichungstechnologie“ bezeichnetes Verfahren benutzt die nicht-kovalente Bindung von Curcumin an den Cholinanteil von Phosphatidylcholin pflanzlichen Ursprungs, wodurch ein „hochgradig bioverfügbarer“ Curcumin-Phytosom-Komplex entstehen soll, bei dem „das Curcumin die Membranen besser durchdringen kann als herkömmliches Curcumin“. Liposomale Formulierungen mit pflanzlichen Phospholipiden, Docosahexaensäure und/oder Stearinsäure sind ebenfalls beschrieben. Eine Zusammenfassung relevanter Studien zur Bioverfügbarkeit von technologisch modifizierten Curcumin-Zubereitungen wurde von Jamwal 2018 publiziert [22].

- 2) Mikronisierung und *Curcuma*-Öl

Durch Mikronisierung, d. h. durch die deutliche Verkleinerung der durchschnittlichen Partikelgröße, soll die Bioverfügbarkeit einer Formulierung aus *Curcuma*-Pulver mit *Curcuma*-Ölen (BCM-95®) ebenfalls deutlich erhöht werden.

3) Technologische Verfahren zur Erhöhung der metabolischen Stabilität

Der Formulierung zugesetztes Piperin hemmt den Phase-I-Metabolismus und bewirkt dadurch einen langsameren Ab- und -umbau von Curcumin durch Leber- und Darmenzyme. Die gleichzeitige Verabreichung erhöht die Resorptionsrate durch kompetitive Hemmung des Curcumin-Metabolismus. Im Jahr 2019 kam es vermehrt zu Krankheitsfällen bei Personen, die derartige Präparate eingenommen hatten⁵.

4) Nanotechnologische Verfahren

Die Herstellung von Formulierungen mit nanopartikulärem Curcumin oder mit nanopartikulären Träger- und Hilfsstoffen stellen Verfahren der Nanotechnologie dar, mit denen die Bioverfügbarkeit von Curcumin ebenfalls erhöht werden soll [23, 24, 25].

2.2 Pharmakokinetische Studien

2.2.1 Studien mit herkömmlichen Curcumin

In den meisten der publizierten Analyseverfahren muss das Serum zunächst mit Glucuronidase und Sulfatase aufbereitet werden, um die freien Curcuminoide überhaupt mit üblichen Labormethoden detektieren zu können. Daher beziehen sich die nachfolgenden Mengenangaben im Endeffekt ggf. auch auf die Metabolisierungsprodukte der Curcuminoide. Es sei darauf hingewiesen, dass prinzipiell auch von Metaboliten relevante Wirkungen ausgehen können. Für die Glucuronide und Sulfate der Curcuminoide ist dies bisher allerdings nicht hinreichend untersucht.

In einer Phase-I-Studie wurden 25 Karzinompatienten mit verschiedenen Tumoren für drei Monate mit Curcumin (Reinheit: 99,3 %) behandelt. Die Anfangsdosis von 0,5 g/Tag (oral verabreicht), wurde schrittweise auf 1, 2, 4 und 8 g/Tag erhöht. Dabei wurden die maximalen Curcumin-Serumkonzentrationen nach ein bis zwei Stunden erreicht (1,77 µM bei 8 g/Tag). Die Curcumin-Serumkonzentrationen nahmen im Verlauf der nächsten zwölf Stunden graduell ab. Curcumin war bei Patienten, die 0,5–2 g Curcumin einnahmen, kaum nachweisbar. Während der dreimonatigen Einnahme der Zubereitung konnte Curcumin im Urin nicht nachgewiesen werden. Die Bioverfügbarkeit des Curcumins würde entsprechend der publizierten Daten unterhalb von 1 % liegen [26].

Lao *et al.* verabreichten jeweils drei Patienten 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 g Curcuminoide. Dabei konnte nur bei jeweils einem Patienten der beiden höchsten Dosisgruppen Curcumin im Plasma nachgewiesen werden (max. 58 ng/mL) [27].

In einer weiteren klinischen Studie an Patienten mit Kolonkarzinom wurde eine Stunde nach oraler Aufnahme von 3,6 g Curcumin (Curcuminoid-Kapseln mit jeweils 450 mg Curcumin, 40 mg DMC, 10 mg BDMC) bei drei Patienten ein mittlerer Plasma-Spiegel an freiem Curcumin von 11 nmol/L gefunden (ca. 4 ng/mL⁶) [28]. Glucuronide und Sulfokonjugate wurden im Plasma aller sechs mit 3,6 g dosierten Patienten gefunden (9 bzw. 16 nmol/L für das Sulfat- bzw. das Glucuronid-Derivat im Plasma), während die nächst niedrigere Dosierung von 1,8 g zu keinen messbaren Spiegel führte [27]. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom, die täglich 8 g Curcuminoide (90 % Curcumin, 8 % DMC,

⁵ Schnellwarnungen RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*), Lebensmittelsicherheit - Meldungen Juli 2019 (Stand: 05.07.2019).

⁶ In den zitierten Publikationen werden unterschiedliche Messgrößen für das Curcumin bzw. die Curcuminoide verwendet, die in dieser Stellungnahme, so wie von den jeweiligen Autoren ermittelt, zitiert werden. Curcumin hat eine Molmasse von 368,38 g/mol. 1 g Curcumin entspricht somit 2,7 mmol. Umgekehrt entspricht 1 nmol gerundet 368 ng Curcumin; 1 nmol/L (= 1 nM) entspricht gerundet 0,4 ng/mL Curcumin.

2 % BDMC) einnahmen, konnte im Blut kein freies Curcumin detektiert werden. Erst nach Behandlung mit Glucuronidase und Sulfatase wurden maximale Plasmaspiegel von 22–41 ng/mL erzielt [29].

2.2.2 Studien mit Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit

In den nachfolgend beschriebenen Studien wurden die Plasmakonzentrationen an Curcumin bzw. DMC und BDMC ebenfalls nach Behandlung mit Glucuronidase und Sulfatase ermittelt (vgl. Abschnitt 2.2.1). Zur Vereinfachung wird im folgenden Text dennoch von Curcuminoid-Plasmaspiegeln gesprochen.

Nanopartikeläres Curcumin (THERACURMIN®) in oralen Einzeldosen von 150 und 210 mg führte in einer Humanstudie zu maximalen Plasmaspiegeln von 189 bzw. 275 ng/mL, Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (*area under the curve*, AUC) nach 24 Stunden von 2649 und 3649 ng/mL*h, und Halbwertszeiten von 9,7 bzw. 13 Stunden [30].

Die Bioverfügbarkeit von mikronisiertem oder Mizellen-verpacktem Curcumin wurde in einer Cross-over-Studie an dreizehn gesunden Frauen und zehn gesunden Männern untersucht. Es wurde jeweils eine Einzeldosis von 500 mg Curcuminoiden verabreicht, entweder in Form eines nativen Pulvers, als mikronisiertes Pulver oder als Flüssigmizellen (7 % Curcumin-Pulver, entspricht 6 % Curcumin, und 93 % Tween-80). Blut und Urinproben wurden über 24 Stunden gesammelt. Basierend auf der AUC war das mikronisierte Curcumin im Vergleich zum nativen Produkt bei Frauen 14-fach und bei Männern 5-fach erhöht. Die mizellare Formulierung führte bei Frauen zu 277- und bei Männern zu 114-fach erhöhter relativer Bioverfügbarkeit (im Vergleich zu unmodifiziertem Curcumin; 185-fach erhöhte relative Bioverfügbarkeit, wenn beide Geschlechter zusammen betrachtet wurden). Nach oraler Aufnahme von herkömmlichem Curcumin lag die maximale Plasmakonzentration von Curcumin unter 10 nM, während nach Gabe des Mikronisats eine maximale Plasmakonzentration für Frauen von 51 nM und für Männer von 28 nM Curcumin ermittelt wurde. Die Mizellenformulierung führte nach Behandlung des Plasmas mit Glucuronidase zu einem gemittelten maximalen Curcumin-Plasmaspiegel von 3228 nM [15].

In einer weiteren Untersuchung mit mizelliertem Curcumin (in Kapseln; 7 % Curcumin-Pulver, entspricht 6 % Curcumin, und 93 % Tween-80) wurde gezeigt, dass eine dreimalige tägliche Aufnahme von 98 mg Curcuminoiden (= 294 mg Curcuminoid/Tag, entspricht 241 mg Curcumin/Tag) mit den Mahlzeiten drei bzw. sechs Wochen nach Beginn der Aufnahme zu einer messbaren Konzentration an Phase II-Metaboliten des Curcumins wie auch der Curcuminoiden DMC und BDMC im Blut der Probanden führte. Der Plasma-Nüchternspiegel lag für Curcumin bei 45 nM (ca. 17 ng/mL⁶), für DMC bei etwa 4 nM und für BDMC bei etwa 0,15 nM [31].

Eine dritte Studie mit mizelliertem Curcumin, das mit einer Tagesdosis von 80 mg an 22 Probanden verabreicht wurde, zeigte eine 88-fach erhöhte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu herkömmlichem Curcumin. Die gleichzeitige Einnahme von weiteren Naturstoffen erhöhte die Bioverfügbarkeit von herkömmlichem Curcumin achtfach, führte jedoch zu keiner zusätzlichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit bei mizelliertem Curcumin [32]. In dieser Studie wurden herkömmliche Curcuminoiden (82 % Curcumin, 16 % DMC und 2 % BDMC) oder mizellierte Curcuminoiden mit der gleichen relativen Zusammensetzung in Kapseln verabreicht. Zudem wurden Curcuminoiden mit einer Mischung von weiteren pflanzlichen Stoffen (Sesamin, Xanthohumol u. a.) ohne Mizellen und mit Mizellen verabreicht. Placebo-Kapseln enthielten nur Mizellen, bestehend aus 93 % Polysorbat 80 und 7 % Triacylglycerol (statt der Curcuminoiden). Verabreicht wurde eine Gesamtdosis von 98 mg Curcuminoiden (zwei Kapseln oral aufgenommen) und der Plasmaspiegel wurde anschließend über 24 Stunden gemessen. Wurden herkömmliche Curcuminoiden verabreicht, so war kaum Curcumin (max. 0,5 nM) nachweisbar und die Mengen von DMC und BDMC lagen im Blutserum unter der

Nachweisgrenze. Wurden Curcuminoide mit weiteren Naturstoffen wie Sesamin und Xanthohumol verabreicht, so lag der Plasmaspiegel für Curcumin im Maximum nach acht Stunden bei 4 nM, für DMC bei 2 nM und für BDMC bei 0,5 nM. Die mizellierte Formulierung zeigte bereits nach zwei Stunden das Plasmamaximum mit Werten von etwa 130 nM für Curcumin, 58 nM für DMC und 4 nM für BDMC. Alle Messungen wurden nach Behandlung mit Glucuronidase/Sulfatase durchgeführt und umfassen somit sowohl die etwaig vorkommenden freien als auch Konjugat-gebundenen Curcuminoide [32].

Bei gesunden Probanden wurde nach einer oralen Einzeldosis von 650 mg Curcumin, formuliert in Lipid-Partikeln, eine durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 22 ng/mL gemessen, während der Spiegel nach Gabe einer äquivalenten Dosis von herkömmlichem Curcumin unter der Nachweisgrenze von 1 ng/mL lag [33].

Die Verpackung von Curcumin in Liposomen (aus Lecithin; Partikelgröße von ca. 220 nm) führte in einer Studie von Takahashi *et al.* bei Ratten ebenfalls zur Steigerung der Bioverfügbarkeit [34].

Der Zusatz von Piperin (20 mg/kg) zu 2 g/kg Curcumin erhöhte bei Ratten die Bioverfügbarkeit auf das 1,5-fache [35]. In derselben Publikation wird bei Probanden nach einer Dosis von 2 g Curcumin und 20 mg Piperin über eine um 2000 % (entsprechend Faktor 20) erhöhte Bioverfügbarkeit gegenüber nativem Curcumin berichtet. Da Blutspiegel von nativem Curcumin nicht messbar waren (nur Phase II-Metaboliten), ist diese Prozentangabe allerdings irreführend.

Fazit

Offensichtlich kann die Bioverfügbarkeit von Curcumin bzw. Curcuminoiden - gemessen anhand der Curcuminoid-Konzentration in Serum- und Plasmaproben nach enzymatischer Spaltung der Phase-II-Konjugate - durch nano- und mikro-partikuläre Formulierungen, durch den Einschluss in Mizellen und Liposomen sowie durch den Zusatz von Piperin erhöht werden.

2.3 Pharmakologische Wirkungen

Für *Curcuma*-Extrakte sowie Curcumin wurden eine Vielzahl von molekularen Zielstrukturen und potenziell bedeutsamen Wirkungen beschrieben; in *PubMed* sind 16.087 Publikationen⁷ unter dem Stichwort „Curcumin“ verzeichnet. Es handelt sich folglich um eine sehr intensiv untersuchte Substanz, deren pflanzliche Ausgangsmaterialien auch in der westlichen Phytotherapie, der traditionellen chinesischen Medizin und in der Ayurveda-Medizin intensiv verwendet werden. Die experimentellen Arbeiten reichen von der Molekularbiologie zellulärer Wirkungen und Untersuchungen an pharmakologisch relevanten zellulären Zielmolekülen bis zu *in-vivo*-Untersuchungen in experimentellen Systemen. Dabei stehen antiinflammatorische, tumorprotektive, neuroprotektive und DNA-protektive Effekte im Vordergrund.

Die relevanten Zielstrukturen, welche durch Curcumin beeinflusst werden, sind u. a. die Transkriptionsfaktoren NF- κ B, PPAR γ , AP-1, STAT, p53, die Zellzyklusregulatoren RAS, β -Catenin, CDK2 und PI3K [36, 37, 38, 39]. Da diese Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle in der Inflammation, der Karzinogenese, Angiogenese, Tumorzell-Proliferation und der Apoptose-Regulation spielen, lassen sich hieraus eine Reihe potenzieller pharmakologischer Wirkungen ableiten. In den meisten Fällen beruhen die Annahmen einer pharmakologischen Wirkung von Curcumin auf Studien

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Curcumin>, abgerufen am 27. November 2020.

in Zellkulturen oder im Tierexperiment; aussagekräftige Humanstudien, die diese Annahmen untermauern, sind derzeit nicht vorhanden.

Die nachfolgend zitierten Studien wurden ausschließlich mit herkömmlichem Curcumin bzw. Curcuminoiden durchgeführt.

2.3.1 *Antioxidative Wirkung*

Curcumin ist ein Antioxidans [40]; in Studien zur antioxidativen Wirkung von Curcumin am Menschen wurden Zubereitungen mit 80-1500 mg/d Curcuminoiden verwendet [41]. Insbesondere konnte ein Anstieg der Superoxid-Dismutase (SOD) belegt werden. Klinische Studien, die eine antioxidative Wirkung von therapeutischer Relevanz belegen, liegen nach Kenntnis der Gemeinsamen Expertenkommission jedoch nicht vor.

2.3.2 *Antiinflammatorische Wirkung*

Antiinflammatorische Eigenschaften von Curcumin konnten in Studien an Zellkulturmodellen gezeigt werden. Grundlage ist die Wirkung von Curcumin auf zentrale Biomoleküle inflammatorischer Signalwege. In der Regel werden Curcumin-Konzentrationen in *in-vitro*-Versuchen im µM-Bereich eingesetzt, wobei Curcumin in Ethanol oder Dimethylsulfoxid gelöst wurde. Mit mizelliertem Curcumin konnte ein maximaler Plasmaspiegel von 3,2 µM erzielt werden (s. Abschnitt 2.2.2), woraus sich eine gewisse pharmakologische Relevanz dieser Untersuchungen ergibt [15]. Relevant im Hinblick auf eine mögliche antiinflammatorische Wirkung ist beispielsweise der inhibitorische Effekt von Curcumin auf NF-κB, PPARγ, STAT3, Cyclooxygenase-2, Lipoxygenasen, Glutathion-S-Transferase und Stickstoffmonoxid-Synthase. Dementsprechend vermindern Curcuminoiden in mikromolaren Konzentrationen *in vitro* die Synthese von Entzündungsmediatoren sowie inflammatorischer Zytokine wie Interferone (IFN), Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin-12 (IL-12) [18, 36, 39, 42]. Im Tiermodell konnte eine Verminderung von Cortisol und anderen stressassoziierten Markern (IL-6, TNF, CRF) nach Behandlung mit einem wässrigen Gelbwurz-Extrakt gezeigt werden. *Curcuma longa*-Extrakte sollen außerdem eine Hemmung der Monoaminoxidase A bewirken [43].

2.3.3 *Tumorpräventive Wirkung*

Eine vermutete tumorpräventive Wirkung von Curcuminoiden wird vornehmlich aus den zellbiologischen Befunden zur Hemmung inflammatorischer Signalwege wie NF-κB sowie der antioxidativen Wirkung abgeleitet [44].

Aus den wenigen klinischen Studien mit publizierten Ergebnissen ergeben sich jedoch keine belastbaren Hinweise auf eine pharmakologisch relevante tumorpräventive Wirkung.

2.4 Therapeutische Wirksamkeit

Zur möglichen therapeutischen Wirksamkeit sowie pharmakologischen Wirkung werden derzeit einige klinische Studien mit verschiedenen Curcumin-Zubereitungen durchgeführt; daneben gibt es ältere Studien. Repräsentative Studien sind im Anhang zusammengefasst (Anhang Tabelle 1). Im EU Clinical Trials Registry sind zurzeit (Stand 27. November 2020)⁸ fünf laufende und vier beendete

⁸ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=curcuma+OR+curcumin>, abgerufen am 27. November 2020.

Studien mit Curcumin bzw. *Curcuma* gelistet. Nur zu einer dieser Studien sind bisher Ergebnisse publiziert. Zwei Studien wurden vorzeitig beendet. In der Datenbank Clinical Trials.gov sind zurzeit⁹ 299 Studien mit Curcumin bzw. *Curcuma* gelistet. Davon sind 149 Studien als beendet (*completed*), zehn Studien als vorzeitig beendet (*terminated*), elf Studien als zurückgezogen (*withdrawn*) gelistet; nur für 19 Studien sind Ergebnisse veröffentlicht. In neun dieser Studien wurde Curcumin mit herkömmlicher Bioverfügbarkeit eingesetzt.

Der HMPC hat zudem für die Verwendung der Rhizomdrogen *Curcuma longa* und *Curcuma xanthorrhiza* als traditionelle pflanzliche Arzneimittel Monographien erstellt [36]. In seiner Monographie zur traditionellen Verwendung des Rhizoms von *Curcuma longa* bei Verdauungsstörungen gibt das HMPC eine Tagesdosis von 1,5–3,0 g des pulverisierten Pflanzenmaterials an. Für *Curcuma xanthorrhiza* sind nach der HMPC-Monographie bestimmte Trockenextrakte sowie eine Tee-Zubereitung (1 g/100 mL Wasser; 3 mal täglich) zur Symptomlinderung bei Verdauungsstörungen wie beispielsweise Völlegefühl, langsame Verdauung und Flatulenz geeignet. Die unzureichenden klinischen Daten zur therapeutischen Wirksamkeit rechtfertigen jedoch nur eine Anwendung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel. Sie zeigen, dass aufgrund der langjährigen Anwendung die Wirksamkeit in dem genannten Anwendungsgebiet als plausibel angesehen werden kann. Eine Übersicht der relevanten klinischen Studien mit herkömmlichen Curcumin-Zubereitungen findet sich im Bewertungsbericht des HMPC [36].

Die Studien mit Zubereitungen in höherer Dosierung oder solchen, die die Bioverfügbarkeit verbessern sollen, sind zumeist Pilotstudien oder frühe klinischen Studien (Phase I und II), bei denen die Zubereitungen nur über kurze Zeiträume (bis zu wenigen Wochen) verabreicht wurden. Insgesamt liegen aus diesen Studien zurzeit keine ausreichenden Belege für eine klinisch relevante therapeutische Wirksamkeit vor. In verschiedenen Pilotstudien mit Patienten, die an entzündlichen Darmerkrankungen litten oder Polypen im Enddarm hatten (vgl. Anhang, Tabelle 1), lassen sich allerdings Trends erkennen, wonach eine Behandlung mit hohen Dosen eine günstige Wirkung haben könnte. Ob die berichteten Effekte durch lokal hohe Curcumin-Konzentrationen im Darm oder durch systemisch verfügbares Curcumin bzw. seiner Metaboliten bewirkt werden, kann auf Basis der momentanen Datenlage allerdings nicht gesagt werden. Bei der derzeitigen Datenlage kann aus den Studien zur therapeutischen Wirksamkeit nicht auf eine pharmakologische Wirkung rückgeschlossen werden.

Im Fokus zahlreicher Studien über *Curcuma* und Curcuminolide steht eine mögliche günstige Beeinflussung von Tumorerkrankungen (vgl. Anhang, Tabelle 1). Hierzu kam nach einer umfassenden Recherche das Deutsche Krebsforschungszentrum, Heidelberg, im Juni 2019 zu dem Schluss, dass in den wenigen randomisierten kontrollierten Studien an Krebspatienten die Behandlung mit Curcuminoliden keine ausreichend hohe Verbesserung, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe, brachte. Eine ähnliche Beurteilung ergibt sich auch aus dem Review von Tomeh *et al.* (2019) [45]. Als positiver Effekt kann höchstens eine Verbesserung der Lebensqualität verbucht werden.

Weitgehend unberücksichtigt bleiben Studien, bei denen Curcumin unterstützend zu einer Haupttherapie gegeben wird – da keine dreiarmligen Studien durchgeführt wurden, lassen sich die Effekte der einzelnen Medikationen so nicht klar trennen. Dieses gilt insbesondere bei der Verwendung von Curcumin in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen.

Insgesamt konnten nur zwei Studien gefunden werden, die eine mögliche Relevanz für eine Einstufung von Curcumin als Funktionsarzneimittel haben:

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=curcumin+OR+curcuma&cntry=&state=&city=&dist=>, abgerufen am 27. November 2020.

- 1) In einer randomisierten, einfach verblindeten, dreiphasigen Studie im *cross-over*-Design wurde an 12 gesunden Probanden die Wirkung von 20, 40 und 80 mg synthetischem Curcumin auf die Gallenblasenkontraktion untersucht. Dosisabhängig konnte bereits nach 60 Minuten ein Effekt beobachtet werden; nach 2 Stunden betragen die durchschnittlichen Gallenblasenkontraktion 34 % (20 mg), 51 % (40 mg) und 72 % (80 mg). Es wurde eine signifikante Steigerung des Gallenflusses gefunden [46].
- 2) In einer unkontrollierten „*open label*“ Phase II-Studie [47, 48]¹⁰ an 44 Rauchern mit mikronisiertem Curcumin, die im Darm 8 oder mehr aberrante Krypten (ACF, engl.: *aberrant crypt foci*) aufwiesen, wurden nach Einnahme von täglich 2 oder 4 g Curcumin (mikronisiertes Curcuminoid-Pulver) über 30 Tage weder eine Abnahme der Prostaglandin- und 5-Hydroxyarachidonsäure-Konzentrationen in normalem oder adenomatösem Gewebe noch eine Abnahme von Ki-67 in normalem Gewebe gefunden. Es wurde aber eine signifikante Abnahme der Anzahl an ACF in der Gruppe mit der höchsten Dosierung (4 g Curcumin) beobachtet, welche mit einer signifikanten, 5-fachen Erhöhung der Curcuminoid-Metaboliten im Plasma assoziiert war.
- 3) In einer Studie von Henrotin *et. al.* wurde bei 22 Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Gabe von 42 mg Curcumin mit Polysorbat 80 als Lösungsvermittler, bei insgesamt sieben untersuchten Markern für Arthrose, eine signifikante Abnahme des Serum-Biomarkers Coll2-1 gezeigt [49]. In einer weiterführenden Studie der Autoren mit insgesamt 150 Patienten mit Kniegelenksarthrose wurde gezielt Coll2-1 als Marker nach täglicher Gabe von 0, 186,6 oder 280 mg Gelbwurzelrhizom-Extrakt untersucht. Hier wurde eine signifikante Abnahme des Markers in allen Gruppen, inklusive Placebogruppe, gezeigt. Die Autoren weisen allerdings selber auf Mängel im Studiendesign hin [50].

Fazit

Zusammenfassend liefern die klinischen Studien zu Curcumin Hinweise auf eine verdauungsfördernde Wirkung durch Erhöhung des Gallenflusses. Für Zubereitungen von Curcuminoiden, die eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen sollen, gibt es lediglich Hinweise auf eine pharmakologische Wirkung. So konnte eine Verminderung des Markers Coll2-1 (einer von sieben untersuchten Markern) sowie eine signifikante Verringerung von ACF bei Rauchern (jedoch keine signifikanten Änderungen bei den untersuchten molekularen Markern) beobachtet werden. Korrelierende signifikante Änderungen weiterer Entzündungs- und Tumormarker konnten bisher nicht festgestellt werden. Zudem ist die Aussagekraft der verfügbaren Studien begrenzt, da es sich größtenteils um Pilotstudien mit geringen Fallzahlen und/oder offenem Studiendesign bzw. um retrospektive Anwendungsbeobachtungen handelt.

2.5 Toxikologie

2.5.1 Toxikologie des Curcumins

In einer Studie an Ratten zur Reproduktionstoxizität wurde bei der höchsten täglichen Fütterungsdosis von 850–1100 mg Curcumin/kg Körpergewicht eine verminderte Körpergewichtszunahme in der F2-Generation festgestellt [51]. Daraufhin wurde als *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) 250–320 mg Curcumin/kg Körpergewicht pro Tag entsprechend der mittleren täglichen

¹⁰ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00365209>, abgerufen am 27.11.2020.

Fütterungsdosis identifiziert. Unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 wurde vom Gemeinsamen FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, JECFA) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*, FAO) für Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff ein ADI von 3 mg/kg Körpergewicht abgeleitet [52]. Die EFSA hat die Ableitung des JECFA und den ADI für Curcumin von 3 mg/kg Körpergewicht übernommen [53].

Hinsichtlich genotoxischer Wirkungen wurde Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff von der JECFA sowie dem „Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Lebensmitteln zugesetzte Nährstoffquellen“ (*EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food*, ANS) der EFSA ausführlich bewertet [53, 54]. JECFA kam in einer früheren Stellungnahme zu dem Schluss, dass für Curcumin-Oleoresin, welches zu 79–85 % aus Curcuminoiden besteht, keine Hinweise auf Genotoxizität vorliegen [55]. Die EFSA beurteilte zusätzliche Studienergebnisse, die von JECFA nicht berücksichtigt worden waren, in ihrer Stellungnahme allerdings dahingehend, dass sowohl *in vitro* als auch *in vivo* positive Ergebnisse für Genotoxizität vorliegen, die nicht durch *in vivo*-Genotoxizitätsstudien vollständig ausgeräumt werden können [53]. Auf Grundlage einer Stellungnahme des *National Toxicology Program* (NTP) [56] kam JECFA zu der Auffassung, dass Curcumin nicht als kanzerogen einzustufen ist. Alle vom NTP in einer Langzeitstudie mit Curcumin an Ratten und Mäusen gefundenen, statistisch signifikanten Befunde, bezogen sich auf gutartige Neoplasien (Adenome). In Bezug auf die Karzinombildung gab es zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede; es zeigte sich keine Dosisabhängigkeit und die Ergebnisse entsprachen den historischen Kontrollen [55]. Die EFSA stimmte dem JECFA in ihrer Stellungnahme zu, dass Curcumin nicht krebserzeugend ist [53].

In der HMPC-Monographie von 2018 wird zu *Curcuma longa* aufgeführt, dass die Untersuchungen zur Reproduktions- und Genotoxizität sowie zur Karzinogenität mit Curcumin und nicht mit dem pflanzlichen Material durchgeführt wurden. Wegen der mangelhaften Datenlage zur Toxizität von *C. longa* könnten diese Risiken nicht generell ausgeschlossen werden [36].

2.5.2 Toxikologie des Curcumins mit verbesserter Bioverfügbarkeit

Bisher wurde bei der Einnahme von Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit bis auf gelegentliche gastrointestinale Beschwerden über keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet; allerdings enthalten die zugehörigen Publikationen zumeist nur wenig differenzierte Aussagen wie „ausgezeichnete Verträglichkeit“ [22]. Beispielsweise führte eine Einzeldosis von 98 mg mizellierten Curcuminoiden (entspricht 80 mg Curcumin) bei gesunden Probanden zu keinen spezifischen Nebenwirkungen [32]. Auch nach mehrfacher Einnahme von mizellierten Curcuminoiden (dreimal 98 mg/Tag über mehrere Wochen) wurden bei Probanden mit leicht erhöhtem Cholesterolspiegel und erhöhten CRP-Werten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet [31]. Die einmalige Verabreichung von 500 mg nativen Curcuminoiden bzw. mikronisierten oder mizellierten Curcuminoiden (mit jeweils 410 mg Curcumin) an 13 Probandinnen und 10 Probanden führte bei einigen dieser Probandinnen und Probanden allerdings zu leichten, primär gastrointestinalen Beschwerden¹¹. Gegenwärtig ist aber nicht abschließend zu klären, ob diese Beschwerden (alleine) den Curcuminoiden zuzuschreiben sind [15].

¹¹ Native Curcuminoid: Blähungen bei einem Probanden, Bauchschmerzen bei einem Probanden, gelblicher Stuhl bei einem Probanden; Mikronisierte Curcuminoid: gelblicher Durchfall bei einer Probandin, gelblicher Stuhl bei einer Probandin und einem Probanden, Zunahme des Stuhlvolumens bei einer Probandin; Mizellierte Curcuminoid: leichte Übelkeit bei sieben Probandinnen und drei Probanden, Erbrechen bei einer Probandin, leichte Fatigue bei einer Probandin, leichte Kopfschmerzen bei einer Probandin, leichte Bauchschmerzen bei einer Probandin, gelegentliches Aufstoßen bei einer Probandin.

Bis zum Jahr 2018 wurden nach Kenntnis der Gemeinsamen Expertenkommission keine adäquaten Studien zur Abklärung des möglichen toxischen Potenzials von Zubereitungen aus Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit durchgeführt, aus denen ein NOAEL und ein ADI für derartige Formulierungen abgeleitet werden könnte. Im Jahr 2019 kam es jedoch vermehrt zu Krankheitsfällen bei Personen, die Curcumin-Präparate, zumeist mit Piperin-Zusatz eingenommen hatten.¹² In PubChem¹³ sind zwar zahlreiche Einträge zu Curcumin enthalten; jedoch lassen sich aus den hier angegebenen Daten keine Rückschlüsse auf einen NOAEL und einen ADI für Formulierungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit ziehen. Es wird lediglich auf eine Veränderung der Form von roten Blutkörperchen in einem *ex vivo*-Versuch hingewiesen, die aber auch für herkömmliches Curcumin gilt. In diesen Ausführungen wird die Toxizität der verwendeten Zusatzstoffe (Piperin, Tween 80, etc.) nicht berücksichtigt. Ferner befindet sich in der Datenbank der Hinweis, dass flüssige Zubereitungen auch intravenös appliziert werden können, woraus sich weitere, in dieser Stellungnahme nicht berücksichtigte Gefahren ergeben können.

Der ADI für herkömmliches Curcumin kann nicht ohne weitere Studiendaten auf Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit übertragen werden, da davon ausgegangen werden muss, dass die Plasmaspiegel von Curcumin und/oder seinen Metaboliten nach oraler Aufnahme von Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit deutlich über denen liegen, die nach der Aufnahme einer vergleichbaren Menge von herkömmlichen Curcumin erreicht werden können (s. Abschnitt 2.2.2). Die systemische Verfügbarkeit der Muttersubstanz bzw. der Konjugat-Metaboliten kann dabei außerdem in Abhängigkeit von der jeweiligen Formulierung deutlich schwanken (vgl. Abschnitt 2.2.2), was somit auch zu erheblichen Unterschieden hinsichtlich der toxischen Potenz der verschiedenen Zubereitungen führen könnte.

¹² https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/04_Schnellwarnsystem/02_rasff_meldungen_vergangener_Jahre/04_LM/lm_schnellwarnsystem_rasff_zusammenstellung_lm_2019.pdf, abgerufen am 27. November 2020.

¹³ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516>, abgerufen am 27. November 2020.

3 Ergebnis und Diskussion

3.1 Einstufung als Arzneimittel

In Deutschland ist ein Präparat als Arzneimittel nach § 105 AMG zugelassen, das als Wirkstoff einen Trockenextrakt aus *Curcuma*-Rhizom (Droge-Extrakt-Verhältnis 13-25:1, Auszugsmittel: Ethanol 96 % (v/v)) enthält (ENR 0612819). Dieses ist indiziert für die Anwendung bei Verdauungsbeschwerden (dyspeptischen Beschwerden). Es enthält pro Hartkapsel 81 mg Trockenextrakt aus *Curcuma*-Rhizom. Bei einer empfohlenen Dosis von zweimal täglich einer Kapsel entspricht dies einem Tagesverzehr von etwa 2–4 g *Curcuma*-Rhizom. Des Weiteren gibt es für *Curcuma*-Rhizom Standardzulassungen als Arzneitee (ZNR 2339.99.99) sowie eine homöopathische Urtinktur (ENR 2500250).¹⁴

Die Beurteilung, ob Curcumin in den untersuchten Zubereitungen in einer pharmakologisch wirksamen Dosierung vorliegt, soll anhand publizierter Studien erfolgen. Im Falle einer Einstufung als Funktionsarzneimittel müssen „belastbare Belege“ für das Vorliegen einer pharmakologischen Wirkung vorhanden¹⁵ und zudem die „Erheblichkeitsschwelle“ überschritten sein. Curcumin muss dafür die physiologischen Funktionen des Körpers in einer Weise beeinflussen, die nicht mit einem in angemessener Menge verzehrten Lebensmittel erreicht werden kann.¹⁶ Wird eine dieser Anforderungen nicht erfüllt, kann das entsprechende Curcumin-haltige Produkt nicht als Funktionsarzneimittel eingestuft werden.

Eine Förderung des Gallenflusses für herkömmliche Curcuminoide wurde ab einer Tagesdosis von 30–60 mg untersucht, für reines Curcumin ab einer Einzeldosis von 20 mg nachgewiesen. Wie bereits in Abschnitt 2.4 ausgeführt, sind die Daten zur therapeutischen Wirksamkeit allerdings nicht ausreichend, um eine Einstufung zu erlauben, die über den Status eines traditionellen Arzneimittels hinausgeht.

Mit Curcumin-Zubereitungen ohne verbesserte Bioverfügbarkeit lassen sich nur relativ geringe Plasmaspiegel erreichen, wobei die Curcuminoide nahezu vollständig metabolisiert vorliegen (Abbildung 2 und Abbildung 3). Dies bedeutet aber nicht notwendigerweise, dass die Metaboliten inaktiv sind und keine pharmakologische Wirkung haben. Curcumin-Zubereitungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit erlauben Plasmaspiegel des weitgehend metabolisch veränderten Curcumins, die im Vergleich zu herkömmlichen Curcumin um den Faktor > 100 erhöht sein können. Für herkömmliche Curcumin-Zubereitungen wurde bereits ab einer Einzeldosis von 20 mg ein signifikant erhöhter Gallenfluss nachgewiesen. Für mikronisiertes Curcumin in einer Dosierung von 4 g über 30 Tage konnte bei Rauchern eine signifikante Reduktion der ACF beobachtet werden; die zugehörigen biochemischen Marker korrelierten jedoch nicht mit diesem Ergebnis.

Fazit

Für Zubereitungen von Curcuminoiden, die eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen sollen, gibt es lediglich Hinweise auf eine pharmakologische Wirkung. In der Summe kann dieses nicht als

¹⁴ Datenbank AmAnDa, abgerufen 27. November 2020.

¹⁵ Urteil des BVerwG vom 25. Juli 2007 – 3 C 23.06.

¹⁶ Urteil des Europäischen Gerichtshofes vom 15. November 2007 – RsC-319/05 – „Knoblauchkapseln“.

hinreichender Beleg für eine pharmakologische Wirkung, der zu einer Einstufung als Funktionsarzneimittel führt, gewertet werden.

3.2 Einstufung als neuartige Lebensmittel

Neuartige Lebensmittel, die sich noch nicht in der Unionsliste zugelassener neuartiger Lebensmittel (Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470¹⁷) befinden, müssen vor dem Inverkehrbringen ein Zulassungsverfahren gemäß den Artikeln 10 bis 12 der Novel Food-Verordnung (EU) 2015/2283¹ durchlaufen oder als traditionelle Lebensmittel aus einem Drittstaat gemäß Art. 14 und 15 angezeigt werden.

Im Sinne des Art. 3 Abs. 2 Buchst. a der Verordnung (EU) 2015/2283¹ sind „Neuartige Lebensmittel“ (*Novel Food*) alle Lebensmittel, die vor dem 15. Mai 1997 nicht in nennenswertem Umfang in der Europäischen Union für den menschlichen Verzehr verwendet wurden (1. Kriterium) und die in mindestens eine der dort genannten Kategorien von Lebensmitteln fallen (2. Kriterium).

Nach Kenntnisstand der Gemeinsamen Expertenkommission liegen den zuständigen Behörden keine Informationen vor, nach denen Zubereitungen, die Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten, vor dem 15. Mai 1997 innerhalb der Europäischen Union in nennenswertem Umfang verzehrt wurden. Solange nichts Gegenteiliges nachgewiesen werden kann, ist also das erste Kriterium als erfüllt anzusehen.

Entsprechende Zubereitungen, die Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten, fallen möglicherweise unter die Regelungen für Neuartige Lebensmittel. Allein durch den Zusatz von Polysorbaten (z. B. Tween 80) oder anderen Formulierungshilfsmitteln wie Lecithine und Cellulosen stellen solche Zubereitungen zunächst einmal kein neuartiges Lebensmittel dar. Jedoch ist es nicht damit getan, diese Substanzen einfach dem Curcumin zuzufügen und mit einem geeigneten Verfahren gründlich zu mischen. Damit Mizellen oder Liposomen entstehen, sind sehr genaue Mengenverhältnisse der Zutaten sowie eine exakte Abfolge der Verfahrensschritte erforderlich; auch ist die Herstellung von mikronisiertem Curcumin recht komplex. Folglich können derartige Zubereitungen auch patentrechtlich geschützt werden, wie beispielsweise das Produkt „Meriva“ durch das Patent WO2013176555A1 „*Improved complexes and compositions containing curcumin*“, was als Beleg für die Neuartigkeit gewertet werden kann.

Grundsätzlich ist der „Verzehr in nennenswertem Umfang“ auf die spezielle Zubereitung zu beziehen, so dass diese auch dann neuartig sein kann, wenn für die Einzelbestandteile für sich betrachtet ein nennenswerter Verzehr belegt ist und das Verfahren selbst für andere Lebensmittel bereits vor dem 15. Mai 1997 Anwendung fand. Unter Mitgliedsstaaten der Europäischen Union besteht Einigkeit darüber, dass auch bei der ausschließlichen Verwendung nicht neuartiger Zutaten in Verbindung mit einem nicht neuartigen Herstellungsverfahren, das jedoch bisher nur für die Herstellung anderer Lebensmittel verwendet wurde, ein Produkt entstehen kann, welches als neuartig einzustufen ist, sofern dadurch bedeutende Veränderungen der Zusammensetzung oder Struktur des Lebensmittels erfolgen, die seinen Nährwert, seine Verstoffwechselung oder seinen Gehalt an unerwünschten Stoffen beeinflussen.

¹⁷ Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470 der Kommission vom 20. Dezember 2017 zur Erstellung der Unionsliste der neuartigen Lebensmittel gemäß der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates über neuartige Lebensmittel (Text von Bedeutung für den EWR) (ABl. L 351 S. 72), die zuletzt durch die Durchführungsverordnung (EU) 2020/1559 der Kommission vom 26. Oktober 2020 (ABl. L 357 S. 7) geändert worden ist.

Bezüglich des zweiten Kriteriums steht eine abschließende Beurteilung von Produkten mit verbesserter Bioverfügbarkeit durch die zuständigen Behörden aus. Eine Zuordnung zu einer der in Art. 3 Abs. 2 Buchst. a Nr. *i* bis *ix* der VO (EU) 2015/2283¹ genannten Kategorien oder die Feststellung, dass es in keine dieser Kategorien fällt, ist bisher nicht abschließend durch die zuständigen Behörden erfolgt.

Die zuständige Behörde Irlands hat 2017 einen Genehmigungsantrag nach Art. 4 Abs. 1 der vormals gültigen Novel Food-VO (EG) Nr. 258/97¹⁸ für das Inverkehrbringen von „solubilisierten Curcuminoiden (CurQlife)“ als neuartiges Lebensmittel angenommen und einen entsprechenden Prüfbericht erstellt. Darin wird ausgeführt, dass das antragsgegenständliche Produkt in die Kategorie „Lebensmittel, bei deren Herstellung ein nicht übliches Verfahren angewandt worden ist“ fielen (Art. 1 Abs. 2 Buchst. f der VO (EG) Nr. 258/97¹⁸). Außerdem könne das gleiche Produkt auch der Kategorie „Lebensmittel, die aus Pflanzen bestehen oder aus Pflanzen isoliert worden sind“, zugeordnet werden (Art. 1 Abs. 2 Buchst. e). Weitere Begründungen zu dieser Einstufung finden sich dort nicht. Über den Antrag an sich ist bisher nicht abschließend entschieden worden.

Dieser Sachverhalt wird auch durch die Stellungnahme einer Behörde der Lebensmittelüberwachung untermauert: Das Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt hat 2016 ein „Nahrungsergänzungsmittel zur Versorgung mit hoch resorbierbaren Curcuminoiden“ beurteilt. Im Jahresbericht 2016 des Landesamts wird ausgeführt: „Mikronisiertes oder mizellenverpacktes Curcumin mit einer gegenüber nativen Curcuminoiden deutlich erhöhten Bioverfügbarkeit ist jedoch als neuartige Lebensmittelzutat zu beurteilen“. Außerdem: „Es wurde empfohlen, beim Hersteller bzw. Inverkehrbringer der Probe aussagekräftige Unterlagen zur Herstellung des verwendeten hoch resorbierbaren Curcumin-Komplexes einzusehen, um eine Entscheidung über die Neuartigkeit und damit Zulassungsbedürftigkeit treffen zu können“¹⁹.

Fazit

Eine abschließende Einstufung durch die zuständigen Behörden zur Neuartigkeit von Zubereitungen und Produkten, die Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten, liegt derzeit nicht vor. Nach Einschätzung der Gemeinsamen Expertenkommission lag bei entsprechenden Produkten kein nennenswerter Verzehr vor dem 15. Mai 1997 in der EU vor. Aufgrund der Heterogenität der spezifischen Herstellungsverfahren und Produkteigenschaften sollte die Zuordnung entsprechender Produkte zu einer der in Frage kommenden Kategorien im Einzelfall geprüft werden.

Nach Einschätzung der Gemeinsamen Expertenkommission kann für Produkte, die Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten, in Abhängigkeit der Produkteigenschaften die Einstufung in eine der folgenden Kategorien nach Art. 3 Abs. 2 Buchst. a Novel-Food-VO (EU) 2015/2283¹ in Frage kommen:

Kategorie iv): Lebensmittel, die aus Pflanzen oder Pflanzenteilen bestehen oder daraus isoliert oder erzeugt wurden, ausgenommen Fälle, in denen das Lebensmittel eine Verwendungsgeschichte als sicheres Lebensmittel in der Union hat.

Curcumin wird aus Pflanzen gewonnen. Es wurde als solches zwar bereits vor dem 15. Mai 1997 verzehrt. Dies gilt jedoch nicht für spezielle Zubereitungen mit einem die Bioverfügbarkeit erhöhenden

¹⁸ Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (ABl. L 43 S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 (ABl. L 188 S. 14) geändert worden ist (Nicht mehr in Kraft).

¹⁹ <https://verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/wir-ueber-uns-service/publikationen/jahresberichte/>, abgerufen am 16. Juli 2020.

Zusatzstoff, sofern es sich nicht um einfache Mischungen handelt. Insofern kann nicht von einer Verwendungsgeschichte als sicheres Lebensmittel in der Europäischen Union ausgegangen werden.

Kategorie vii): Lebensmittel, bei deren Herstellung ein vor dem 15. Mai 1997 in der Union für die Herstellung von Lebensmitteln nicht übliches Verfahren angewandt worden ist, das bedeutende Veränderungen der Zusammensetzung oder Struktur eines Lebensmittels bewirkt, die seinen Nährwert, seine Verstoffwechslung oder seinen Gehalt an unerwünschten Stoffen beeinflussen. Hierunter würden spezielle Verfahren zur Herstellung von mikronisierten Pulvern, Liposomen oder Mizellen fallen.

Nach Kenntnis der Gemeinsamen Expertenkommission wird in einigen EU-Mitgliedstaaten diskutiert, ob insbesondere mizelliertes Curcumin in diese Kategorie fallen kann, da Curcumin vor dem Stichtag nicht mit entsprechenden Zusatzstoffen formuliert wurde (sofern es sich nicht um einfaches Mischen und sonstige, einfache Verfahrensschritte handelt) und die verbesserte Bioverfügbarkeit als eine Veränderung der Verstoffwechslung aufgefasst werden kann. Dieser Auffassung folgend wären Produkte mit mizelliertem Curcumin als neuartige Lebensmittel einzustufen. Dabei ergibt sich die Neuartigkeit nicht alleine aus der Verwendung der Zutaten, sondern aus der speziellen technologischen Verarbeitungsweise.

Kategorie viii): Lebensmittel, die aus technisch hergestellten Nanomaterialien bestehen.

Alle Zubereitungen, die nanopartikuläres Curcumin enthalten (vgl. Abschnitt 2.1.3), das der Definition von technisch hergestelltem Nanomaterial gemäß Art. 3 Abs. 2 Buchst. f der VO (EU) 2015/2283¹ genügt, fallen in diese Kategorie. Die Unionsliste enthält keine entsprechenden Zubereitungen. Die Verkehrsfähigkeit von Produkten, welche nanopartikuläres Curcumin enthalten, müsste im Zuge eines Zulassungsverfahrens geprüft werden. Bisher wurde für kein entsprechendes Produkt ein Antrag auf Zulassung als neuartiges Lebensmittel gestellt. Kolloidale Lösungen, Liposomen, Mizellen und andere sich durch Selbstorganisation bildende Aggregate von nanoskaliger Ausdehnung werden nicht den technisch hergestellten Nanomaterialien zugerechnet.

3.3 Einstufung als Lebensmittel

Die gesteigerte Resorption von Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit könnte im Vergleich zu herkömmlichem Curcumin sowohl zu einer erhöhten Curcumin-Exposition epithelialer Zellen des Gastrointestinaltrakts als auch zu einer gesteigerten systemischen Verfügbarkeit der Muttersubstanz bzw. der Konjugat-Metaboliten führen. Zwar sind derzeit keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nach der Einnahme von Curcumin mit erhöhter Bioverfügbarkeit beschrieben; es liegen aber auch keine Daten zu relevanten toxikologischen Endpunkten wie Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität vor. Ohne weitere Studiendaten sollte auch der für herkömmliches Curcumin abgeleitete ADI nicht auf Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit übertragen werden. Als Begründung ist anzuführen, dass bei Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit grundsätzlich mit einer erhöhten systemischen Exposition – entweder gegenüber der Substanz selbst oder gegenüber potenziell toxischen Metaboliten – gerechnet werden muss (vgl. Abschnitt 2.5.2). Außerdem kann die systemische Verfügbarkeit der Muttersubstanz bzw. der Konjugat-Metaboliten in Abhängigkeit von der jeweiligen Formulierung deutlich schwanken (vgl. Abschnitt 2.2.2), was somit auch deutliche Unterschiede hinsichtlich der toxischen Potenz verschiedener Zubereitungen zur Folge haben könnte. Für Produkte, die Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit enthalten, muss daher im Einzelfall geprüft werden, ob es sich dabei um sichere Lebensmittel gemäß Art. 14 der VO (EG) Nr. 178/2002 handelt.

4 Empfehlung

Eine Vielzahl von experimentellen *in-vitro*-Arbeiten hat gezeigt, dass Curcumin pharmakologisch relevante Zielstrukturen in der Zelle erreicht und diese in ihrer Aktivität modulieren kann.

Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, *cross-over*-Studien beim Menschen mit ausreichender Probandenzahl und ausgewogener Geschlechterverteilung, mit denen eine pharmakologische Wirkung von Curcumin eindeutig belegt werden konnte, fehlen bislang. Allerdings wurde für herkömmliches Curcumin in einer Dosierung von 20 mg eine gallenflussfördernde Wirkung festgestellt. Eine Steigerung des Gallenflusses geht auch aus der HMPC-Monographie hervor und ist in Zusammenhang mit einer verdauungsfördernden Wirkung zu sehen, die für *Curcumin* und *Curcuma longa* ausreichend in der Literatur beschrieben ist. Für 4 g mizelliertes Curcumin mit einer Einnahmedauer von 30 Tagen wurde bei Rauchern eine Reduktion der ACF beobachtet; die Reduktion der ACF korreliert aber nicht mit den Veränderungen der Marker-Konzentrationen in dieser Studie, so dass es für den beobachteten Effekt (Reduktion der ACF) derzeit keine schlüssige pharmakologische Erklärung gibt.

Der ADI für herkömmliches Curcumin kann nicht ohne weitere Studiendaten auf Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit übertragen werden, da davon ausgegangen werden muss, dass die für die toxischen Wirkungen verantwortliche systemische Exposition gegenüber der Substanz selbst oder aber gegenüber relevanten Metaboliten bei Aufnahme von Curcumin mit verbesserter Bioverfügbarkeit deutlich erhöht sein könnte. Die systemische Verfügbarkeit der Muttersubstanz bzw. der Konjugat-Metaboliten kann dabei außerdem in Abhängigkeit von der jeweiligen Formulierung erheblich schwanken, was somit auch zu deutlichen Unterschieden hinsichtlich der toxischen Potenz der verschiedenen Zubereitungen führen könnte. Gleichwohl sollte der ADI nicht überschritten werden. Für Produkte mit verbesserter Bioverfügbarkeit muss daher im Einzelfall geprüft werden, ob sie dem Art. 14 der VO (EG) Nr. 178/2002² entsprechen.

Hinsichtlich der Einstufung von Formulierungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit als neuartige Lebensmittel nach VO (EU) 2015/2283¹ sollte nach Ansicht der Gemeinsamen Expertenkommission eine Einordnung in die unterschiedlichen Kategorien im Einzelfall geprüft werden, da die spezifischen Herstellungsverfahren und somit auch die daraus resultierenden Produkteigenschaften sehr unterschiedlich sind.

5 Referenzen

- [1] Blaschek, W., Hilgenfeldt, U., Holzgrabe, U., Reichling, J., und Ruth, P. (2015). *HagerROM 2015: Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- [2] Dempe, J. (2009). *Curcumin: Zelluläre Verteilung, Metabolismus und toxische Effekte*. DOI=10.5445/IR/1000012070.
- [3] Ahmed, T. and Gilani, A.-H. (2014). Therapeutic potential of turmeric in Alzheimer's disease: curcumin or curcuminoids? *Phytotherapy research : PTR* 28 (4):517–525.
- [4] Chainani-Wu, N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)* 9 (1):161–168.
- [5] Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., and Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications.
- [6] Zetterström S (2012). Bachelor Thesis - Isolation and synthesis of curcumin. University of Linköping, Sweden. Doc# LITH-IFM-G-EX--12/2617--SE.
- [7] Unterhalt, B. (1980). Curcuma und seine Verwendung im Speisesenf. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung* 170 (6):425–428.
- [8] European Food Safety Authority (2014). Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA Journal* 12 (10):3876.
- [9] Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I. M. A., Chin, D., Wagner, A. E., and Rimbach, G. (2012). Curcumin--from molecule to biological function. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 51 (22):5308–5332.
- [10] Shah, B. H., Nawaz, Z., Pertani, S. A., Roomi, A., Mahmood, H., Saeed, S. A., and Gilani, A. H. (1999). Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochemical Pharmacology* 58 (7):1167–1172.
- [11] Srinivasan, M.R. and Satyanarayana M.N. (1988). Influence of capsaicin, eugenol, curcumin and ferulic acid on sucrose-induced hypertriglyceridemia in rats. *Nutr Rep Int* 38:571–581.
- [12] European Food Safety Authority (2012). Guidance for submission for food additive evaluations. *EFSA Journal* 10 (7):367.
- [13] Bundesinstitut für Risikobewertung. Die Rolle der Bioverfügbarkeit im Rahmen der Risikobewertung am Beispiel Spurenelemente. *BfR-Symposium, 16. – 18. Januar. 2013* 2013.
- [14] Wahlström, B. and Blennow, G. (1978). A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta pharmacologica et toxicologica* 43 (2):86–92.
- [15] Schiborr, C., Kocher, A., Behnam, D., Jandasek, J., Toelstede, S., and Frank, J. (2014). The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular nutrition & food research* 58 (3):516–527.

- [16] Asai, A. and Miyazawa, T. (2000). Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sciences* 67 (23):2785–2793.
- [17] Shoji, M., Nakagawa, K., Watanabe, A., Tsuduki, T., Yamada, T., Kuwahara, S., Kimura, F., and Miyazawa, T. (2014). Comparison of the effects of curcumin and curcumin glucuronide in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Food chemistry* 151:126–132.
- [18] Ireson, C., Orr, S., Jones, D. J., Verschoyle, R., Lim, C. K., Luo, J. L., Howells, L., Plummer, S., Jukes, R., Williams, M., Steward, W. P., and Gescher, A. (2001). Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer research* 61 (3):1058–1064.
- [19] Marczylo, T. H., Verschoyle, R. D., Cooke, D. N., Morazzoni, P., Steward, W. P., and Gescher, A. J. (2007). Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 60 (2):171–177.
- [20] Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules (Basel, Switzerland)* 19 (12):20091–20112.
- [21] Hoehle, S. I., Pfeiffer, E., Sólyom, A. M., and Metzler, M. (2006). Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. *Journal of agricultural and food chemistry* 54 (3):756–764.
- [22] Jamwal, R. (2018). Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *Journal of integrative medicine* 16 (6):367–374.
- [23] Sasaki, H., Sunagawa, Y., Takahashi, K., Imaizumi, A., Fukuda, H., Hashimoto, T., Wada, H., Katanasaka, Y., Takeya, H., Fujita, M., Hasegawa, K., and Morimoto, T. (2011). Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biological & pharmaceutical bulletin* 34 (5):660–665.
- [24] Shome, S., Talukdar, A. D., Choudhury, M. D., Bhattacharya, M. K., and Upadhyaya, H. (2016). Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 68 (12):1481–1500.
- [25] Tsai, Y.-M., Jan, W.-C., Chien, C.-F., Lee, W.-C., Lin, L.-C., and Tsai, T.-H. (2011). Optimised nano-formulation on the bioavailability of hydrophobic polyphenol, curcumin, in freely-moving rats. *Food chemistry* 127 (3):918–925.
- [26] Cheng, A. L., Hsu, C. H., Lin, J. K., Hsu, M. M., Ho, Y. F., Shen, T. S., Ko, J. Y., Lin, J. T., Lin, B. R., Ming-Shiang, W., Yu, H. S., Jee, S. H., Chen, G. S., Chen, T. M., Chen, C. A., Lai, M. K., Pu, Y. S., Pan, M. H., Wang, Y. J., Tsai, C. C., and Hsieh, C. Y. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer research* 21 (4B):2895–2900.
- [27] Lao, C. D., Ruffin, M. T., Normolle, D., Heath, D. D., Murray, S. I., Bailey, J. M., Boggs, M. E., Crowell, J., Rock, C. L., and Brenner, D. E. (2006). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 6:10.
- [28] Sharma, R. A., Euden, S. A., Platton, S. L., Cooke, D. N., Shafayat, A., Hewitt, H. R., Marczylo, T. H., Morgan, B., Hemingway, D., Plummer, S. M., Pirmohamed, M., Gescher, A. J., and

- Steward, W. P. (2004). Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10 (20):6847–6854.
- [29] Dhillon, N., Aggarwal, B. B., Newman, R. A., Wolff, R. A., Kunnumakkara, A. B., Abbruzzese, J. L., Ng, C. S., Badmaev, V., and Kurzrock, R. (2008). Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 14 (14):4491–4499.
- [30] Kanai, M., Imaizumi, A., Otsuka, Y., Sasaki, H., Hashiguchi, M., Tsujiko, K., Matsumoto, S., Ishiguro, H., and Chiba, T. (2012). Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 69 (1):65–70.
- [31] Kocher, A., Bohnert, L., Schiborr, C., and Frank, J. (2016). Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Molecular nutrition & food research* 60 (7):1555–1563.
- [32] Kocher, A., Schiborr, C., Behnam, D., and Frank, J. (2015). The oral bioavailability of curcuminoids in healthy humans is markedly enhanced by micellar solubilisation but not further improved by simultaneous ingestion of sesamin, ferulic acid, naringenin and xanthohumol. *Journal of Functional Foods* 14:183–191.
- [33] Gota, V. S., Maru, G. B., Soni, T. G., Gandhi, T. R., Kochar, N., and Agarwal, M. G. (2010). Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *Journal of agricultural and food chemistry* 58 (4):2095–2099.
- [34] Takahashi, M., Uechi, S., Takara, K., Asikin, Y., and Wada, K. (2009). Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and antioxidant properties of liposome-encapsulated curcumin. *Journal of agricultural and food chemistry* 57 (19):9141–9146.
- [35] Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., and Srinivas, P. S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica* 64 (4):353–356.
- [36] European Medicines Agency (EMA). Committee on Herbal Medicinal Products (2018). Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma.
- [37] Gryniewicz, G. and Ślifirski, P. (2012). Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta biochimica Polonica* 59 (2):201–212.
- [38] WHO (1999). Monograph: *Rhizoma Curcumae longae*. *WHO monographs on selected medicinal plants*:115–124.
- [39] Shehzad, A., Lee, J., and Lee, Y. S. (2013). Curcumin in various cancers. *BioFactors (Oxford, England)* 39 (1):56–68.
- [40] Hewlings, S. J. and Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods* 6 (10).

- [41] Sahebkar, A., Serban, M.-C., Ursoniu, S., and Banach, M. (2015). Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods* 18:898–909.
- [42] Oetari, S., Sudibyo, M., Commandeur, J. N.M., Samhoedi, R., and Vermeulen, N. P.E. (1996). Effects of curcumin on cytochrome P450 and glutathione S-transferase activities in rat liver. *Biochemical Pharmacology* 51 (1):39–45.
- [43] Yu, Z.F., Kong, L.D., and Chen, Y. (2002). Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 83 (1-2):161–165.
- [44] Singh, S. and Aggarwal, B. B. (1995). Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) corrected. *The Journal of biological chemistry* 270 (42):24995–25000.
- [45] Tomeh, M. A., Hadianamrei, R., and Zhao, X. (2019). A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. *International Journal of Molecular Sciences* 20 (5).
- [46] Rasyid, A., Rahman, A. R. A., Jaalam, K., and Lelo, A. (2002). Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 11 (4):314–318.
- [47] Carroll, R. E., Benya, R. V., Turgeon, D. K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., Kakarala, M., Carpenter, P. M., McLaren, C., Meyskens, F. L., and Brenner, D. E. (2011). Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 4 (3):354–364.
- [48] Carroll, R. E., Benya, R. V., Turgeon, D. K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., Kakarala, M., Carpenter, P. M., McLaren, C., Meyskens, F. L., and Brenner, D. E. (2011). Correction: Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 4 (3):354–364.
- [49] Henrotin, Y., Gharbi, M., Dierckxsens, Y., Priem, F., Marty, M., Seidel, L., Albert, A., Heuse, E., Bonnet, V., and Castermans, C. (2014). Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14:159.
- [50] Henrotin, Y., Malaise, M., Wittoek, R., Vlam, K. de, Brasseur, J.-P., Luyten, F. P., Jiangang, Q., van den Berghe, M., Uhoda, R., Bentin, J., Vroey, T. de, Erpicum, L., Donneau, A. F., and Dierckxsens, Y. (2019). Bio-optimized *Curcuma longa* extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. *Arthritis research & therapy* 21 (1):179.
- [51] Ganiger, S., Malleshappa, H. N., Krishnappa, H., Rajashekhar, G., Ramakrishna Rao, V., and Sullivan, F. (2007). A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 45 (1):64–69.
- [52] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2004). Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ; [meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome 2003 61.

- [53] European Food Safety Authority (2010). Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal* 8 (9).
- [54] WHO (2004). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). *WHO Food Additives Series* 52.
- [55] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1995). Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ; [the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives met in Rome from 14 to 23 February 1995 (859).
- [56] National Toxicology Program (1993). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Turmeric Oleoresin (CAS No. 8024-37-1) (Major Component 79%-85% Curcumin, CAS No. 458-37-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *National Toxicology Program technical report series* 427:1–275.

Anhang

Tabelle 1: Übersicht über repräsentative klinische Studien mit Curcumin-Zubereitungen

Geprüftes Produkt	Studiendesign	Dosis	Ergebnis laut Studienautoren	Referenz	Bewertung
MAGEN-DARM-TRAKT					
Dyspeptische Beschwerden					
Curcumin (Merck Schuchardt, München)	R, DB, PC, CrO mit 1 Woche wash-out. Zwei Studien mit jeweils 12 Probanden (24-48 Jahre)	Erste Studie: 20 mg Curcumin oder Placebo (Amylum) Zweite Studie: 20, 40, 80 mg Curcumin oder Placebo.	Sign. Reduktion des Gallenblasenvolumens nach 30 min. bis 2 Stunden; EC50 liegt bei ca. 40 mg Curcumin	[1,2]	Förderung des Gallenflusses durch Curcuminoide ist gut belegt, s.a. HMPC und Kommission E Monographien; diese Studien unterstützen die Annahme von Curcumin als aktivem Prinzip.
Entzündliche Gallenwegs- und Darmerkrankungen					
Curcumin, k.w.A.	Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis	Keine Angaben	Klinischer Versuch für Investigational new drug application (IND) geplant.	[3]	(Noch) Nicht bewertbar.
Curcumin Zubereitung	Open label, 5 Patienten mit ulzerativer Proktitis und 5 Patienten mit M. Crohn;	3-4 x 400-500 mg/Tag	Besserung bei allen Proktitis-Patienten; Besserung bei 4/5 Crohn-Patienten; weitere Studien notwendig.	[4,5]	Möglicherweise günstiger Einfluss, jedoch lediglich Pilotstudien.
Curcumin (Quelle nicht berichtet) 50%, Mikrokristalline Cellulose 42,5%, Malitol 7,5%	R, DB, PC, Multizenter-Studie, 89 Colitis ulcerosa Patienten	2 x 1 g Curcumin/Tag zusätzlich zu Sulfasalazin und Mesalamin, 6 Monate	Curcumin in Kombination mit Mesalamin oder Sulfasalazin könnte sicher und wirksam sein; weitere Studien notwendig um den Nutzen von Curcumin zu belegen	[6,7]	Weitere Studien sind notwendig, um den zusätzlichen Nutzen von Curcumin zu belegen.

Geprüftes Produkt	Studiendesign	Dosis	Ergebnis laut Studienautoren	Referenz	Bewertung
Darmkrebs und -vorstufen					
mikronisiertes Curcuminoid-Pulver (Sabinsa Corp.)	Open label Phase IIa, 40 Raucher mit Aberrant Crypt Foci (ACF) im Rektum	täglich 2 oder 4 g Curcumin über 30 Tage	Sign. Abnahme der Anzahl an ACF in der 4g Gruppe, verbunden mit 5-facher Erhöhung der Curcuminoid-Metaboliten im Serum. CUR im Serum war nur bei 2 von 19 Patienten nach 4 g nachweisbar ($3,8 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$). Nach 2 g hatten 5 von 21 Patienten in der rektalen Schleimhaut nachweisbare Curcuminspiegel ($8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/g Protein}$) und nach 4g 3 von 18 Patienten ($3,8 \pm 0,6 \mu\text{g/g Protein}$). Kein Einfluss auf Prostaglandin (PGE)-2 und 5-Hydroxyarachidonsäure-Konzentrationen in normalem oder adenomatösem Gewebe; kein Einfluss auf den Tumormarker Ki-67 in normalem Gewebe.	[8,9], ²⁰	Unkontrollierte Studie; Abnahme von ACFs, signifikanter Curcuminspiegel im rektalen Gewebe trotz fehlendem Nachweis von Curcumin im Serum bei den meisten Patienten.
C3-Komplex (Sabinsa Co.)	Pilot Studie	3,6g bei Patienten mit kolorektalem Karzinom	DNA-Addukte in kanzerösem Gewebe wurden vermindert, nicht aber COX-2	[10]	Die Reduktion der DNA-Addukte kann als Hinweis auf eine mögliche antikanzerogene Wirkung gesehen werden, jedoch nicht als Beweis.
Meriva® (CUR Phytosomen mit Lecithin)	Phase II, Patienten mit kolorektalem Karzinom	1g Meriva® (2 x 500 mg Tabletten), täglich für 28 Tage)	Es soll die Expression von β -Catenin in adenomatöser und normaler Mukosa untersucht werden; außerdem Expression von NF- κ B, Ki67, and p53.	²¹	Keine Ergebnisse berichtet (Studienende mit Dezember 2019 angegeben).

²⁰ Phase II A Trial of Curcumin Among Patients With Prevalent Subclinical Neoplastic Lesions (Aberrant Crypt Foci). ClinicalTrialsgov Identifier: NCT00365209. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00365209>, abgerufen am 27. November 2020.

²¹ Anthocyanin Extract and Phospholipid Curcumin in Colorectal Adenoma (MIRACOL). ClinicalTrialsgov Identifier: NCT01948661. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01948661>, abgerufen am 27. November 2020

Geprüftes Produkt	Studiendesign	Dosis	Ergebnis laut Studienautoren	Referenz	Bewertung
KNOCHEN UND GELENKE					
Osteoarthritis / Osteoarthrose					
Ayurvedische Formulierung mit <i>C. longa</i>	R, DB, PC, CrO, 8 Monate 42 Patienten	3 x 2 Kapseln mit 650 mg Formulierung (50 mg Gelbwurz/Kps) oder Placebo	Sign. Schmerzreduktion ($p < 0.01$) und Abnahme des Disability Score ($p < 0.05$).	[12]	Keine Details zur Formulierung bekannt, daher nicht bewertbar.
FLEXOFYTOL®	Retrospektive Beobachtungsstudie, 820 Patienten mit Osteoarthritis, 6 Monate;	4-6 Kapseln/Tag, (42 mg Curcumin/Kapsel)	Innerhalb der ersten sechs Wochen besserten sich Beweglichkeit und Lebensqualität; der Gebrauch von Schmerzmitteln konnte reduziert werden.	[13]	Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung mittels Fragebogen und dem Fehlen einer Kontrollgruppe können die Ergebnisse dieser Studie nicht als Beleg für eine pharmakologische Wirkung herangezogen werden.
FLEXOFYTOL® mit 42 mg Curcumin, Polysorbat 80 (E433)	Pilotstudie an 22 Patienten mit Kniegelenksarthrose, 84 Tage	2 x 3 Kapseln/Tag	Von 7 Serum-Biomarkern für Arthrose wies nur Coll2-1 eine signifikante Abnahme auf. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität und der Schmerzen durch die Patienten verbessert sich.	[14]	Es wurde eine Abnahme des Coll2-1 im Serum gefunden was darauf hindeuten könnte, dass der Knorpelabbau reduziert werden könnte; Curcumin-Konzentration im Blut: nicht berichtet.
FLEXOFYTOL® mit 46,67 mg Gelbwurzhizom-Extrakt, Polysorbat 80 (E433) und Zitronensäure (E330)	R, DB, PC, multi-zentrisch Phase II Studie, 3 Monate; 3 Gruppen, insg. 150 Patienten mit Kniearthrose; 90 Tage NCT02909621	2 x 2 Kapseln (186,6 mg <i>Curcuma</i> -Pulver) oder 2 x 3 Kapseln (280 mg/Tag) oder Placebo (Sonnenblumenöl) Patienten war es erlaubt Paracetamol oder NSAID einzunehmen	Krankheitsaktivitätsscores verbesserten sich in beiden Dosisgruppen. Serum Coll2-1 war im Placebo und in der niedrigen Dosierung im ersten Monat leicht erhöht, und nahm danach bis zum 3. Monat in allen Gruppen signifikant ab ($p < 0.01$ zwischen 1. und 3. Monat) ohne dass Unterschiede zwischen den Gruppen, einschl. Placebo, erkennbar waren. Curcumin Konzentrationen im Serum waren nach 1 Monat stark und dosisabhängig erhöht ($p < 0.001$, C_{max} ca 40 ng/mL). Nach 3 Monaten waren die Spiegel zwischen den beiden Dosisgruppen nicht mehr signifikant verschieden.	[15]	Die in der Pilotstudie gefundene Abnahme des Serum Coll2-1 wurde bestätigt, ebenso die klinische Verbesserung. Die Autoren der Studie weisen aber selbst auf Mängel der Studie hin (kleine Fallzahl, austerapierte Patienten, Co-Medikation) und schlagen eine Phase-III-Studie vor, um die gefundenen Trends zu bestätigen; Curcumin-Konzentration im Blut: nicht berichtet.

Allgemeine anti-entzündliche und anti-oxidative Eigenschaften					
CAVACURMIN®: Cyclodextrin-Komplex mit Curcumin	R, DB, PC, Paralleldesign; 60 Probanden mit Übergewicht	2 g/Tag (äquivalent zu 360 mg Curcuminoiden); 12 Wochen oder Placebo (2 g Cellulose)	Studie abgeschlossen – Keine Publikation vorhanden	²²	(noch) nicht bewertbar.
Curcumin C3 Complex® (Sabinsa) 500 mg Curcuminoid/Kapsel (450mg Curcumin, 40mg Dimethoxy curcumin, 10mg Bisdemethoxy curcumin)	Phase 2, R, DB, PC, Multizenter- Studie	3 x 4 Kapseln/Tag (entspr. 6,0 g/Tag, 695 Brustkrebspatientinnen)	Kein therapeutischer Effekt (keine signifikante Reduktion der Entzündung der Haut nach Bestrahlung)	[16]	Große Multizenterstudie ohne Nachweis eines anti-entzündlichen Effekts.
BCM95 500 mg Kapseln (Arjuna Natural Extracts Ltd. Kerela, India); pro Kapsel 440 mg Curcuminoid (347 mg Curcumin, 84 mg DMC, 9 mg BDMC) sowie ätherisches Öl (38 mg)	R, DB, PC; ²² Patienten mit Prostatakarzinom nach Radiotherapie; 23 Patienten nach Radiotherapie in Placebogruppe	3 g Curcumin/Tag bzw. Placebo 6 x 500 mg Kapseln; Beginn 1 Woche vor Radiotherapie bis zu deren Ende	3 Monate nach Radiotherapie war die „Total antioxidant activity“ in der Curcumin gruppe im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht, die Superoxid Dismutase signifikant erniedrigt; kein Einfluss auf Catalase und Glutathionperoxidase. Curcumin hatte insgesamt keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg.	[17], ²³	„Total antioxidant activity“ war nach Curcumineinnahme signifikant erhöht, die Superoxid-Dismutase signifikant erniedrigt; kleine Probandenzahl; CUR-Konzentration im Blut: nicht berichtet.

²² DRKS-ID: DRKS00010789, Dt. Register über klinische Studien, 2019 https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=search&reset=true, abgerufen 30. November 2020.

²³ Radiosensitizing and Radioprotective Effects of Curcumin in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01917890. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01917890>, abgerufen 30. November 2020.

Geprüftes Produkt	Studiendesign	Dosis	Ergebnis laut Studienautoren	Referenz	Bewertung
HERZ-KREISLAUF-SYSTEM					
Curcumin (98% rein; Bombay Oil Industries Ltd.)	Unkontrolliert, 10 gesunde Probanden	500 mg Curcumin für 7 Tage	Serum Lipidperoxid-Abnahme (33%), HDL-Cholesterol Anstieg (29 %), Abnahme des Gesamtcholesterins (12 %)	[18]	Unkontrollierte Studie.
Longvida® (Verdure Sciences, USA) Optimized Curcumin aus C. longa mit Stearinsäure Dextrin, Hydroxypropylmethylcellulose, Sojalecithin, Ascorbylpalmitat und Silicon-Dioxide	Gesunde Probanden, 40–60 Jahre alt, 19 in CUR-Gruppe, 19 in Placebo Gruppe	400 mg Pulver/Tag (entsprechend 80 mg CUR / Tag) für 4 Wochen	Verminderung von Triglyceriden, Amylase im Speichel, Erhöhung der Radikalfänger im Speichel, Erhöhung von Katalase, Myeloperoxidase, und NO im Plasma, Erniedrigung von ALT und sICAM, einem Marker für Atherosklerose, im Plasma; Kein Effekt auf CRP, Gesamtcholesterin, LDL- oder HDL-Cholesterol	[19]	Positive Beeinflussung verschiedener biochemischer Parameter; jedoch kleine Versuchsgruppe und schlecht dokumentierte Studie (keine quantitativen Angaben zu den Laborparametern, sondern lediglich Balkendiagramme; keine detaillierten Angaben zu Probenzahl und Statistik); CUR-Konzentration im Blut: nicht berichtet.
Curcumin, Longvida® Solid lipid particle formulations (Verdure Sciences, USA)	39 gesunde Probanden (45-74 Jahre); 20 in CUR-Gruppe, 19 in Placebo	2 g Longvida® /Tag (ca. 400 mg Curcumin; n=20) oder Placebo (n=19) für 12 Wochen	Verbesserung der endothelialen Funktion; Keine Beeinflussung der arteriellen Steifheit, oder von Biomarkern für oxidativen Stress und Entzündung;	[20]	Positive Beeinflussung der vaskulären Funktion; jedoch kleine Probandenzahl; Curcumin-Konzentration im Blut: nicht berichtet.
NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN					
Curcumin (Firma Kancor Flavours)	DB, PC, R-Studie; 32 demente Probanden, Alter ≥ 50 J.	Curcumin ohne weitere Spezifikation in Kapseln je 400 mg oder als Pulver; 1x täglich nach der Mahlzeit. 4 g Curcumin (n=11), 1 g Curcumin (n=8), Placebo (n=8), über 6 Monate (gesamt n=27)	Keine signifikante Verbesserung der Alzheimer-Symptomatik; Tendenz eines höheren Amyloid-β-Serumspiegels bei den Patienten mit 4 g-Tagesdosis.	[21]	Relativ hohe Dosierung von reinem Curcumin; wohl deshalb Ausscheiden von drei Probanden wegen gastrointestinaler Beschwerden und einem Probanden wegen Verwirrtheit. Die Studie liefert nur Hinweise auf einen möglichen positiven Effekt.
Curcumin C3 Complex®, Sabinsa Cooperation; kristallines, verkapseltes Pulver mit 70-80% Curcumin, 15-25% Demethoxycurcumin und	DB, PC, R-Studie (24 Wochen) mit anschließender oben-Label-Phase über weitere 24 Wochen. 29 demente	Placebo (n=11), 2 g (n=9), 4 g (n=9) täglich, verteilt auf 2 Dosen, über 24 Wochen sowie oben-Label-Phase über weitere 24 Wochen	Keine signifikante Verbesserung der Alzheimer-Symptomatik. Studienabbruch unter anderem wegen gastrointestinaler Störungen. Keine signifikanten Änderungen in der „Mini Mental Status Examination“ (MMSE).	[22]	Bei den Ergebnissen ist ein Trend hin zu einer Verbesserung des MMSE festzustellen, der jedoch nicht signifikant ist. Deshalb keine signifikante Verbesserung der Alzheimer-Symptomatik.

Geprüftes Produkt	Studiendesign	Dosis	Ergebnis laut Studienautoren	Referenz	Bewertung
2,5-6,5% Bidesmethoxycurcumin	Probanden mit einem Durchschnittsalter von 73,5 J.				

CrO: Cross-over

k.w.A.: keine weiteren Angaben

DB: Doppel-Blind

PC: Placebo-kontrolliert

R: Randomisiert

Referenzen zum Anhang

- [1] Rasyid, A. and Lelo, A. (1999). The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 13 (2):245–249.
- [2] Rasyid, A., Rahman, A. R. A., Jaalam, K., and Lelo, A. (2002). Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 11 (4):314–318.
- [3] Hu, R. W., Carey, E. J., Lindor, K. D., and Tabibian, J. H. (2017). Curcumin in Hepatobiliary Disease: Pharmacotherapeutic Properties and Emerging Potential Clinical Applications. *Annals of hepatology* 16 (6):835–841.
- [4] Dulbecco, P. and Savarino, V. (2013). Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 19 (48):9256–9270.
- [5] Holt, P. R., Katz, S., and Kirshoff, R. (2005). Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Digestive diseases and sciences* 50 (11):2191–2193.
- [6] Hanai, H., Iida, T., Takeuchi, K., Watanabe, F., Maruyama, Y., Andoh, A., Tsujikawa, T., Fujiyama, Y., Mitsuyama, K., Sata, M., Yamada, M., Iwaoka, Y., Kanke, K., Hiraishi, H., Hirayama, K., Arai, H., Yoshii, S., Uchijima, M., Nagata, T., and Koide, Y. (2006). Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 4 (12):1502–1506.
- [7] Garg, S. K., Ahuja, V., Sankar, M. J., Kumar, A., and Moss, A. C. (2012). Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 10:CD008424.
- [8] Carroll, R. E., Benya, R. V., Turgeon, D. K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., Kakarala, M., Carpenter, P. M., McLaren, C., Meyskens, F. L., and Brenner, D. E. (2011). Correction: Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 4 (3):354–364.
- [9] Carroll, R. E., Benya, R. V., Turgeon, D. K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., Kakarala, M., Carpenter, P. M., McLaren, C., Meyskens, F. L., and Brenner, D. E. (2011). Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 4 (3):354–364.
- [10] Garcea, G., Berry, D. P., Jones, D. J. L., Singh, R., Dennison, A. R., Farmer, P. B., Sharma, R. A., Steward, W. P., and Gescher, A. J. (2005). Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14 (1):120–125.

- [11] Turck, D., Bresson, J.-L., Burlingame, B., Dean, T., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Hirsch-Ernst, K. I., Mangelsdorf, I., McArdle, H. J., Naska, A., Neuhäuser-Berthold, M., Nowicka, G., Pentieva, K., Sanz, Y., Sjödin, A., Stern, M., Tomé, D., van Loveren, H., Vinceti, M., Willatts, P., Martin, A., Strain, J. J., and Siani, A. (2017). Curcumin and normal functioning of joints: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 15 (5):77.
- [12] Kulkarni, R. R., Patki, P. S., Jog, V. P., Gandage, S. G., and Patwardhan, B. (1991). Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Journal of Ethnopharmacology* 33 (1-2):91–95.
- [13] Appelboom, T., Maes, N., and Albert, A. (2014). A New Curcuma Extract (Flexofytol®) in Osteoarthritis: Results from a Belgian Real-Life Experience. *The Open Rheumatology Journal* 8:77–81.
- [14] Henrotin, Y., Gharbi, M., Dierckxsens, Y., Priem, F., Marty, M., Seidel, L., Albert, A., Heuse, E., Bonnet, V., and Castermans, C. (2014). Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14:159.
- [15] Henrotin, Y., Malaise, M., Wittoek, R., Vlam, K. de, Brasseur, J.-P., Luyten, F. P., Jiangang, Q., van den Berghe, M., Uhoda, R., Bentin, J., Vroey, T. de, Epicum, L., Donneau, A. F., and Dierckxsens, Y. (2019). Bio-optimized Curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. *Arthritis research & therapy* 21 (1):179.
- [16] Ryan Wolf, J., Heckler, C. E., Guido, J. J., Peoples, A. R., Gewandter, J. S., Ling, M., Vinciguerra, V. P., Anderson, T., Evans, L., Wade, J., Pentland, A. P., and Morrow, G. R. (2018). Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 26 (5):1543–1552.
- [17] Hejazi, J., Rastmanesh, R., Taleban, F.-A., Molana, S.-H., Hejazi, E., Ehtejab, G., and Hara, N. (2016). Effect of Curcumin Supplementation During Radiotherapy on Oxidative Status of Patients with Prostate Cancer: A Double Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrition and cancer* 68 (1):77–85.
- [18] Soni, K. B. and Kuttan, R. (1992). Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian journal of physiology and pharmacology* 36 (4):273–275.
- [19] DiSilvestro, R. A., Joseph, E., Zhao, S., and Bomser, J. (2012). Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutrition journal* 11:79.

- [20] Santos-Parker, J. R., Strahler, T. R., Bassett, C. J., Bispham, N. Z., Chonchol, M. B., and Seals, D. R. (2017). Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging (Albany NY)* 9 (1):187–205.
- [21] Baum, L., Lam, C. W. K., Cheung, S. K.-K., Kwok, T., Lui, V., Tsoh, J., Lam, L., Leung, V., Hui, E., Ng, C., Woo, J., Chiu, H. F. K., Goggins, W. B., Zee, B. C.-Y., Cheng, K. F., Fong, C. Y. S., Wong, A., Mok, H., Chow, M. S. S., Ho, P. C., Ip, S. P., Ho, C. S., Yu, X. W., Lai, C. Y. L., Chan, M.-H., Szeto, S., Chan, I. H. S., and Mok, V. (2008). Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *Journal of clinical psychopharmacology* 28 (1):110–113.
- [22] Ringman, J. M., Frautschy, S. A., Teng, E., Begum, A. N., Bardens, J., Beigi, M., Gylys, K. H., Badmaev, V., Heath, D. D., Apostolova, L. G., Porter, V., Vanek, Z., Marshall, G. A., Hellemann, G., Sugar, C., Masterman, D. L., Montine, T. J., Cummings, J. L., and Cole, G. M. (2012). Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research & Therapy* 4 (5):43.